

**Studien über Plättchenadhäsion in vivo
nach dem Prinzip von Borchgrevink,
Plättchenaggregation im Kapillarblutausstrich
nach Rovatti sowie über Plättchengröße bei Gesunden
und Patienten mit Blutungsdiathesen**

Helmut Schiele

1976

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

Studien über Plättchenadhäsion in vivo nach dem Prinzip von Borchgrevink,
Plättchenaggregation im Kapillarblutausstrich nach Rovatti
sowie über Plättchengröße bei Gesunden
und Patienten mit Blutungsdiathesen



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Schiele
aus München

1976



Mit Genehmigung
des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Prof. R. Marx
Mitberichterstatter:	Prof. H. Schwiegl
Dekan:	Prof. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	23. 3. 1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I.EINLEITUNG	1
II.EXPERIMENTELLER TEIL	4
A)METHODIK	4
1.Messung der Adhäsion in vivo,Metho-	
de modifiziert nach BORCHGREVINK	4
a)Prinzip	4
b)Die Methode im einzelnen	4
Blutentnahme	
Venenblut	4
Kapillarblut	5
Thrombozytenzählung	6
c)Normalwerte	7
Die Werte im einzelnen	7
Auswertung	8
Nachweis der Normalvertei-	
lung	9
Statistische Auswertung	11
Fehlerrechnung	12
2.Bestimmung der Aggregationsneigung	
von Thrombozyten mit einer Methode	
nach ROVATTI	13
a)Methode	13
b)Normalwerte	13
c)Auswertung	14
Vorschläge	17

	Seite
3.Grössenmessung normaler Throm-	
bozyten auf Blutausstrichen	20
a)Methode	20
b)Vorschläge zur Auswertung	20
c)Die Werte im einzelnen	22
d)Auswertung	24
B)KLINISCHER TEIL:ANWENDUNG DER BESCHRIE-	
BENEN METHODEN AN PATIENTEN MIT VERDACHT	
AUF HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN	26
1.Charakterisierung der Patienten	26
2.Adhäsion in vivo	28
a)Die Werte im einzelnen	28
b)Auswertung	30
3.Aggregogramm nach ROVATTI	35
a)Die Werte im einzelnen	35
b)Auswertung	37
Methode 1	37
Methode 2	42
c)Vergleich beider Methoden	42
4.Messung der Thrombozyten auf	
Blutausstrichen	43
a)Die Werte im einzelnen	43
b)Auswertung	45
5.Gegenüberstellung unserer Mess-	
werte mit einer Reihe anderer	
Labortests	50
a)Vergleich mit der Adhäsionsbe-	

	Seite
stimmung in vivo	51
Subaquale Blutungszeit	51
Faktorenverminderung, TEG,	
BORN-Test	52
Kollagen-Zentrifugiertest	54
b) Vergleich mit dem Aggregogramm	
nach ROVATTI	56
Methode 1	56
Methode 2	57
III. DISKUSSION	59
IV. ZUSAMMENFASSUNG	62
V. LITERATUR	64

1. EINLEITUNG

Die Hämostase ist eine unerlässliche Voraussetzung für die Erhaltung des Gleichgewichts der Körperfunktionen in einem lebenden Organismus. Sie ist ein komplexer Vorgang, bei dem es zu einem Zusammenspiel von plasmatischen und zellulären Faktoren im Blut mit vaskulären und perivaskulären Gewebefaktoren kommt. Das zelluläre Element im Blut wird dabei vor allem von den Thrombozyten verkörpert. Sie wirken als "Grenzschutzzellen" gegen Blutverluste bei Verletzungen und gegen unphysiologische Oberflächen, die zu intravaskulärer Koagulation führen können. Durch Adsorption bzw. Phagozytose können sie manche Partikel beseitigen, die als Fremdoberfläche wirken.

MARX(22) unterscheidet 4 Phasen der Plättchenhämostase:

1. Primäradhäsion
2. reversible Aggregation
3. irreversible Aggregation
4. zusätzliche Fibrinein- und -anlagerung

Die Primäradhäsion, das sofortige Hängenbleiben von Thrombozyten an Kollagen oder Tropokollagen freigelegter Basalmembranen und perivaskulären Gewebes bei Verletzungen, wird als elektrostatischer Vorgang aufgefasst.

Die lockere, reversible Aggregation, das Haftenbleiben der Thrombozyten aneinander, wird durch ADP bewirkt, das zuerst aus verletzten Gewebszellen und Erythrozyten, anschließend durch ADP induziert aus den Blutplättchen selbst freigesetzt wird. Auch andere Substanzen, z.B. Adrenalin, Serotonin u.a., können aggregierend wirken.

Unter Thrombineinfluss kommt es dann zur irreversiblen Aggregation und zu Plättchenveränderungen, die als visköse Metamorphose bezeichnet werden.

Die Bedeutung dieser Vorgänge wird indirekt deutlich bei Personen mit Thrombozytopathien (z.B. Thrombasthenie), bei denen die hämostatische Thrombozytenfunktion gestört ist und bei denen es zu schweren Blutungen kommen kann.

Die Messungen der Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten stellen daher wichtige Kriterien der Thrombozytenfunktion dar. Es wurden eine Reihe von Tests in vielen Modifikationen entwickelt.

Einen weiteren Hinweis auf die Thrombozytenfunktion gibt u.U. die Plättchengrösse. Zwar weisen auch die Plättchen von Normalpersonen Grössenunterschiede auf, wobei die Grösse mit zunehmendem Alter der Thrombozyten abnimmt (17). Bei einer Reihe von hämorrhagischen Diathesen liegen jedoch von der Norm abweichende Veränderungen vor. So imponiert bei Patienten mit idiopathischer Thrombopenie und mit einigen Thrombozytopathien (BERNARD-SOULIER (1), MAY-HEGGLIN) die teilweise abnorme Grösse der Plättchen. Anisozytose, im Mittel aber kleinere Thrombozyten finden sich beim WISKOTT-ALDRICH-Syndrom (12).

Ziel dieser Arbeit ist

1. die Messung der Adhäsion in vivo mit einer nach BORCH-GREVINK modifizierten Methode
 - a) bei Normalpersonen
 - b) bei Personen mit Verdacht auf Thrombozytopathien

2. die Bestimmung der Aggregationsbereitschaft von Thrombozyten bei Normalpersonen und den oben genannten Patienten mit einer von ROVATTI angegebenen Methode
3. der Vergleich der Ergebnisse aus 1. u. 2. mit einer Reihe anderer Laborwerte
4. die Messung der Thrombozytengrösse auf Blutaussstrichen und Vergleich der Werte von Normalpersonen und Patienten.

II. EXPERIMENTELLER TEIL

A) METHODIK

1. Messung der Adhäsion *in vivo*, Methode modifiziert
nach BORCHGREVINK

a) Prinzip

1960 gab BORCHGREVINK eine Methode zur Bestimmung
der Thrombozytenadhäsion in vivo an:

Mittels einer Blutdruckmanschette wird am Oberarm
ein Druck von 40 mmHg erzeugt. Nach 5 min wird mit einer
Spezialapparatur ein 1 cm langer, 1 mm tiefer Schnitt am
Unterarm geführt. In dem Blut, das aus dieser so genormten
Wunde austrat, werden die Thrombozyten gezählt und mit der
Zahl im Venenblut verglichen. Die Adhäsion *in vivo* ist dann

$$\frac{\text{Thr}_{\text{ven}} - \text{Thr}_{\text{kap}}}{\text{Thr}_{\text{ven}}} \cdot 100 \text{ in } \%$$

Thr_{ven} = Zahl der Thrombozyten im venösen Blut

Thr_{kap} = Zahl der Thrombozyten im Kapillarblut

Modifikation

Da die Gewinnung von Kapillarblut nach BORCHGREVINK für
die Versuchsperson manche Unannehmlichkeit bringt (z.B.
Narben am Unterarm durch die Schnitte), wurde eine Modi-
fikation versucht, bei der das kapilläre Blut am Ohrläpp-
chen gewonnen wird.

b) Die Methode im einzelnen

Blutentnahme

Venenblut

Es werden in 2 Kanülen 3,8%iges Na-Citrat bzw. Sequestren
(200 mg %iges EDTA) aufgezogen. Die Mengen entsprachen 1/10

des zu entnehmenden Volumens. Anschliessend wird durch Venenpunktion Blut gewonnen und sofort mit den gerinnungshemmenden Substanzen durchmischt.

Kapillarblut

Das Ohrläppchen der Versuchsperson wird durch kräftiges Reiben hyperämisiert und mit Alkohol gereinigt. Um die Wunde möglichst konstant zu halten, wird zur Inzision ein Schnepfer verwandt, der vorher gründlich gesäubert und anschliessend in einer Bunsenflamme ausgeglüht worden ist. Das Ohrläppchen wird durch Zug gespannt und dann eine 5 mm tiefe Wunde gesetzt.

Zur Zählung der Thrombozyten wird das Blut in einer Leukopipette, in der bis zur Marke 05 Citrat vorgelegt wurde, bis zur Marke 1 aufgezogen. Es werden jeweils zwei Proben aus dem 3. (gelegentlich auch 4.) austretenden Tropfen entnommen.

Der erste Tropfen kann nicht verwendet werden, da sich dabei die Thrombozytenzahl häufig zu wenig von der des Venenblutes unterscheidet. So beträgt bei 15 Normalpersonen die Adhäsion gegenüber Sequestrenvenenblut im Mittel 26% mit Schwankungen von 9-38%. Der erste Tropfen ergibt ein Mittel von 11% und Schwankungen von 4-38%.

Tab. 1 bringt eine Gegenüberstellung.

	1. Tropfen	3. Tropfen
Zahl der Personen	15	15
Adhäsion (Mittelwert)	11%	26%
Schwankungsbreite	4-38%	9-38%
Werte unter 10%	8	1

Bei den folgenden Tropfen scheint die Thrombozytenzahl recht konstant zu sein.

Thrombozytenzählung(Methode nach Feissly-Lüdin,Modifikation S.Derlath(Labor Prof.Marx))

Gerinnungsgehemmtes Venenblut(Ci bzw.Sequ 1:10)wird in einer Leukopipette bis zur Marke 0,5,Kapillarblut von der Marke 0,5(Ci-vorlage) bis zur Marke 1 aufgezogen und anschliessend 2 %ige Novocainlösung bis zur Marke 11 nachgezogen,Nach Durchmischung wird das Gemisch mindestens 10 min in der Pipette belassen.Nach dieser Zeit sind die Erythrozyten zu einem hohen Prozentsatz hämolytiert.

Die ersten Tropfen des Gemisches werden verworfen. Es wird eine NEUBAUER-Zählkammer beschickt.In einer feuchten Kammer,die das Auströcknen der Zählkammer verhindert, lässt man die Thrombozyten sedimentieren(ca.20 min).Die Auszählung erfolgt im Phasenkontrastmikroskop mit dem Objektiv Ph2.Es werden 5 Quadrate,das Quadrat mit je 16 Einzelfeldern,ausgezählt und die Zahl der Thrombozyten mit 1000(Kapillarblut)bzw.1100(Venenblut) multipliziert.Insgesamt werden für jede Versuchsperson 4 Proben gezählt:

Sequestrenblut 1:10	venöses Blut
Citratblut 1:10	

2 Proben Kapillarblut aus dem 3.anfallenden Tropfen.Die beiden Werte werden gemittelt.

c)Normalwerte

41 Normalpersonen wurden untersucht.Es wurde darauf geachtet,dass keine Versuchsperson thrombopathifizierende Medikamente(z.B.Aspirin,Phenylbutazon u.a.)eingenommen hatte.

Die Werte im einzelnen:

Adhäsion gegenüber		
	Citratblut(%)	Sequestrenblut(%)
1.	26	35
2.	43	45
3.	26	28
4.	35	35
5.	11	18
6.	26	30
7.	23	26
8.	19	25
9.	22	23
10.	22	27
11.	35	39
12.	37	41
13.	21	28
14.	13	16
15.	23	31
16.	16	15
17.	26	30
18.	18	20
19.	17	18
20.	29	30
21.	29	28
22.	34	38
23.	36	36
24.	31	33
25.	29	29
26.	27	35
27.	21	24
28.	17	17

29.	17	15
30.	5	3
32.	18	21
33.	11	14
34.	24	24
35.	30	27
36.	11	11
37.	19	22
38.	8	17
39.	6	8
40.	21	26
41.	7	9

Auswertung

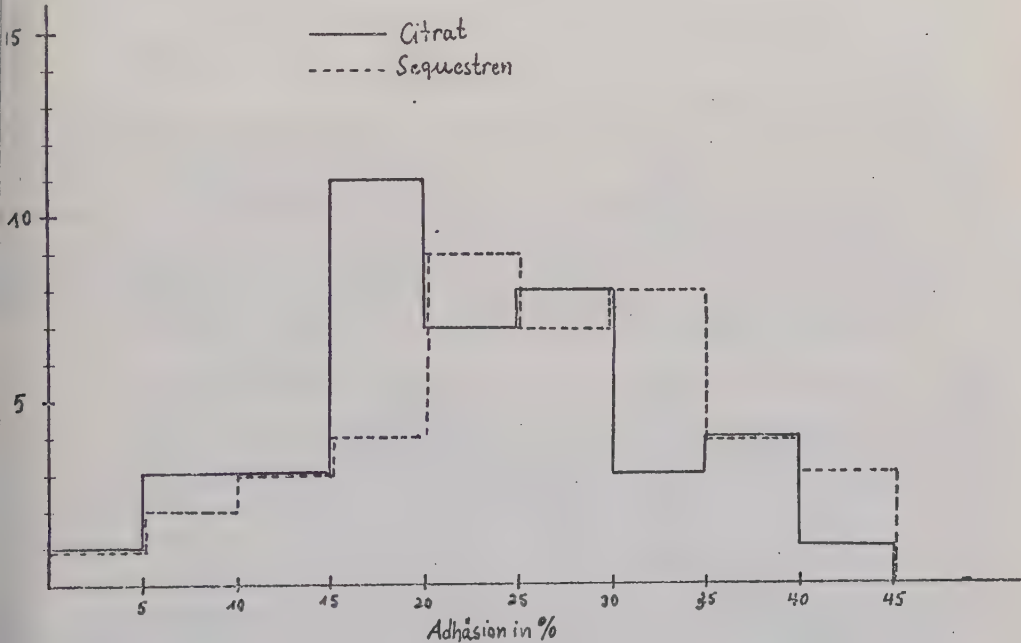
Der Mittelwert beträgt für Citratblut 22,8% mit einer Schwankungsbreite von 5-43%, für Sequestrenblut 26,6% mit einer Schwankungsbreite von 3-45%. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die erhaltenen Werte.

Tabelle 2

	Sequestrenblut	Citratblut
Thrombozytenzahlen im venösen Blut		
Mittelwerte	238 000	226 000
Schwankungsbreite	138-340 000	133-338000
Thrombozytenzahlen im kapillären Blut		
Mittelwerte	171 000	
Schwankungsbreite	85-277 000	
Differenz Thr _{ven} -Thr _{kap}		
Mittelwert	62 000	51 000
Schwankungsbreite	7-101 000	11-85 000
Adhäsion in %		
Mittelwert	26,6	22,8
Schwankungsbreite	3-45	5-43

Wie Tabelle 2 zeigt, erhalten wir einen Unterschied zwischen der venösen Thrombozytenzahl im Sequestren- und Citratblut, der im Mittel etwa 12 000 beträgt. Das entspricht ca. 5% bezogen auf Sequestrenblut.

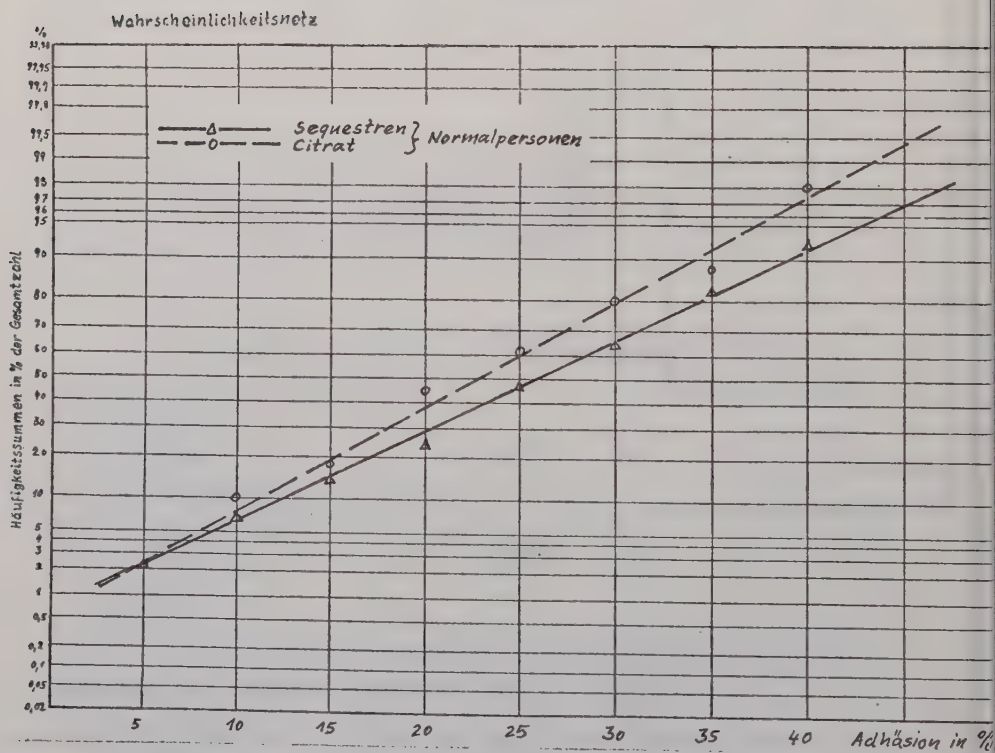
Abb.1 zeigt die Häufigkeitsverteilung



Nachweis der Normalverteilung

Trägt man auf Wahrscheinlichkeitspapier die Adhäsion in 5%-Intervallen auf der Abszisse, die Häufigkeitssummen in Prozent der Gesamtzahl auf der Ordinate an, die nach dem Gauss'schen Integral eingeteilt ist, so liegt dann eine Normalverteilung vor, wenn die Kurve eine Gerade ergibt. Abb.2 zeigt das Vorliegen einer Normalverteilung bei der angewandten Methode.

Abb.2



Statistische Auswertung

Der Normalwertebereich wird definiert als Bereich zwischen den doppelten Standardabweichungen vom Mittelwert m : $m+2s$ grösser x grösser $m-2s$.

Die Standardabweichung errechnet sich nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\sum (m-x)^2}{n-1}}$$

x =Einzelwert

n =Gesamtzahl der Werte

Es besteht eine Wahrscheinlichkeit von ca. 96%, dass ein Wert, der ausserhalb dieser Grenzen liegt, nicht als Normalwert betrachtet werden kann. s ist in unserem Falle für Sequestrenblut 9,96, für Citratblut 9,16. $m \pm 2s$ ergibt für Sequestren etwa einen Bereich von 7-46%. Als pathologisch können demnach Werte $6 \leq x \leq 47$ betrachtet werden. Für Citrat erhalten wir Werte von 4 - 41 %. Pathologisch wäre der Bereich unter 4 und über 41%!

Ebenso wie für die gesamte Werteverteilung lässt sich auch für den Mittelwert m eine Standardabweichung nach der Formel $s_m = \sqrt{\frac{s^2}{n}}$ errechnen. Im Bereich $m \pm 2s$ liegt dann mit 96%iger Wahrscheinlichkeit der "wahre Mittelwert". Bezogen auf Sequestrenblut errechnet sich s_m 1,56, der Bereich $m \pm 2s$ liegt zwischen 23,5% und 29,7%. Die entsprechenden Ergebnisse für Citratblut: s_m 1,43, $m \pm 2s$ 20%-24,7%. Das Verhältnis $R = \frac{\text{Variationsbreite}}{\text{Standardabweichung}}$ beträgt 4,42 bzw. 4,03. Der Erwartungswert bei 40 Versuchspersonen liegt bei 4,32.

Fehlerrechnung

Zur Errechnung des Fehlers beim Thrombozytenzählen findet folgende Formel Verwendung(Becher 1953):

$$V = \sqrt{\frac{0,937 \times 100^2}{N} + \frac{4,6^2}{N_c} + \frac{4,7^2}{N_p}}$$

Dabei sind

V=Fehler in% des Mittelwertes

N=Anzahl der gezählten Plättchen(Mittelwert)

N_c=Anzahl der verwendeten Kammern

N_p=Anzahl der verwendeten Pipetten

Mit unseren Werten errechnen sich folgende Fehler in %:

venöses Blut

Sequestren: 9,2%

Citrat: 9,1%

Kapillarblut: 6,85%

Auffallend sind die relativ geringen Durchschnittswerte und die beträchtlichen Schwankungsbreiten. Dagegen gibt BORCHGREVINK einen Mittelwert von 37%, eine Schwankungsbreite von 24-58% und eine Standardabweichung von 7,5 an. Ursache für dieses Verhalten sind wahrscheinlich: die Art der Wunde(sh.III), sowie der beträchtliche Fehler bei der Thrombozytenzählung die Tatsache, dass sich bereits geringe Fehler beim Pipetieren erheblich auf das Ergebnis auswirken.

2. Bestimmung der Aggregationsneigung von Thrombozyten mit einer Methode von B. ROVATTI

a) Methode

Auf einem entfetteten Objektträger (mindestens 48 h in 96 %igem Alkohol) wird ein Blutropfen sofort nach Entnahme möglichst gleichmässig und dünn ausgestrichen. Das Präparat trocknet in Luft und wird dann wie folgt gefärbt:

3 min May-Grünwald-Lösung

1 min mit Aqua bidest. überschichten, dann abgiessen

18 min (zur intensiveren Anfärbung der Thrombozyten besser

30 min) Giemsa-Lösung

Das fertige Präparat wird in Öl eingestellt. Es wird die Thrombozytenaggregation beobachtet: zu 100 einzeln liegenden Thrombozyten werden die Zahlen der zu 2, 3, 4, 5, mehr als 5 aggregierten Plättchen in Beziehung gesetzt.

Die Aggregationsbereitschaft der Plättchen ist in Kapillarblut am stärksten, wie E. SCHWEIGHART (Labor Prof. R. MARX, 34) gezeigt hat. Deshalb wird der Blutropfen aus einer am Ohrläppchen gesetzten Wunde gewonnen.

b) Normalwerte von 35 Versuchspersonen:

1. 100 : 30 : 11 : 10 : 8 : 5
2. 100 : 24 : 16 : 7 : 9 : 12
3. 100 : 26 : 14 : 12 : 9 : 12
4. 100 : 28 : 12 : 6 : 3 : 6
5. 100 : 25 : 18 : 9 : 9 : 9
6. 100 : 23 : 5 : 6 : 4 : 10
7. 100 : 26 : 14 : 8 : 5 : 5
8. 100 : 25 : 10 : 6 : 7 : 8
9. 100 : 21 : 10 : 6 : 5 : 2

10.	100	:	24	:	10	:	6	:	7	:	8
11.	100	:	25	:	13	:	8	:	5	:	4
12.	100	:	22	:	10	:	7	:	8	:	6
13.	100	:	32	:	15	:	10	:	12	:	10
14.	100	:	24	:	12	:	15	:	10	:	12
15.	100	:	28	:	14	:	7	:	6	:	7
16.	100	:	32	:	15	:	11	:	7	:	5
17.	100	:	34	:	17	:	10	:	12	:	7
18.	100	:	28	:	17	:	11	:	11	:	10
19.	100	:	27	:	16	:	8	:	8	:	6
20.	100	:	20	:	8	:	9	:	6	:	4
21.	100	:	23	:	10	:	6	:	4	:	3
22.	100	:	22	:	14	:	5	:	4	:	3
23.	100	:	30	:	21	:	13	:	6	:	11
24.	100	:	23	:	14	:	3	:	2	:	3
25.	100	:	24	:	19	:	8	:	8	:	7
26.	100	:	29	:	12	:	10	:	9	:	5
27.	100	:	32	:	15	:	10	:	6	:	4
28.	100	:	28	:	17	:	10	:	7	:	2
29.	100	:	25	:	13	:	5	:	5	:	4
30.	100	:	22	:	8	:	7	:	5	:	4
31.	100	:	30	:	12	:	10	:	7	:	7
32.	100	:	26	:	15	:	5	:	5	:	9
33.	100	:	22	:	11	:	12	:	10	:	8
34.	100	:	27	:	8	:	7	:	3	:	3
35.	100	:	28	:	14	:	9	:	12	:	7

c)Auswertung

Die Mittelwerte für 35 Normalpersonen betragen

100 : 27 : 13 : 8 : 7 : 7

Dazu die Schwankungsbreiten

100 : 20 - 34 : 6 - 21 : 3 - 15 : 2 - 15 : 2 - 12

B.ROVATTI gibt für die von ihm entwickelte Methode folgende Normalwerte an(33):

Gruppen zu 2 Thrombozyten: 33 ± 2

Gruppen zu 3 Thrombozyten: 13 ± 2

Gruppen zu 4 Thrombozyten: 8 ± 2

Dagegen fand E.SCHWEIGHART 1957 an 20 Normalpersonen Werte, die vor allem in den grösseren Schwankungsbreiten den unseren mehr entsprechen(34):

Mittelwerte:

100 : 27 : 12 : 7 : 7 : 7

Schwankungsbreiten:

100 : 18 - 35 : 6 - 15 : 3 - 12 : 2 - 11 : 1 - 10

Tabelle 3 gibt einen Überblick über unsere Ergebnisse

Aggregattypen	Mittelwerte	Schwankungsbreiten	Standardabweichung	errechneter Normalbereich
2	27	20 - 34	3,5	20 - 34
3	13	6 - 21	3,35	7 - 20
4	8	3 - 15	2,8	3 - 13
5	7	2 - 15	2,9	2 - 12
mehr als 5	7(6,6)	2 - 12	2,9	1 - 12

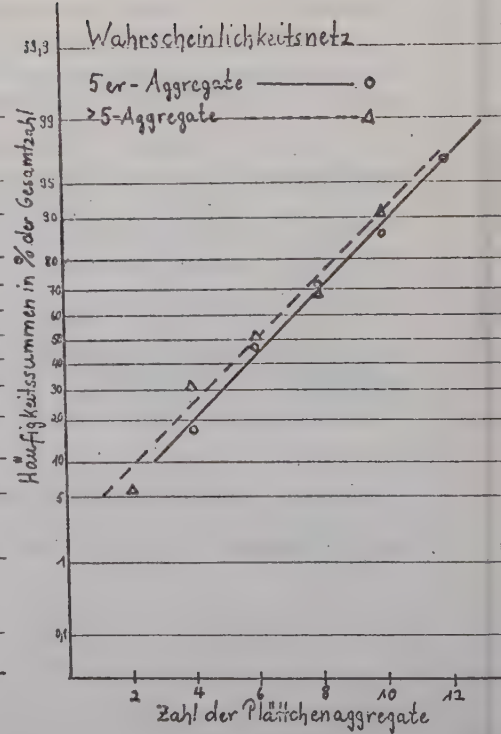
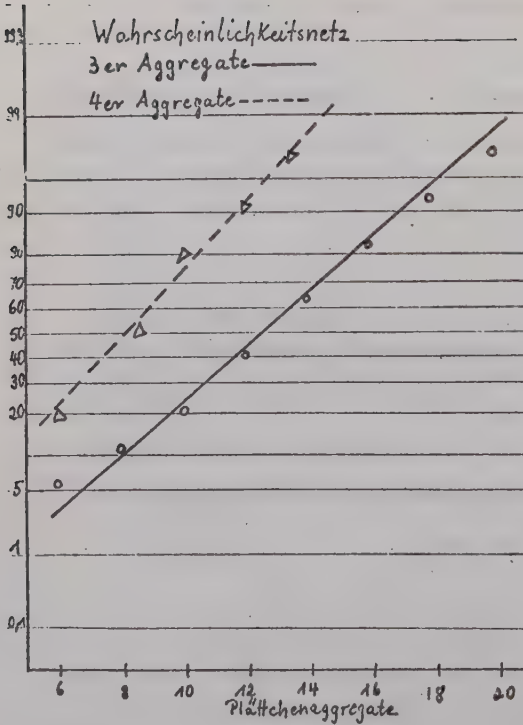
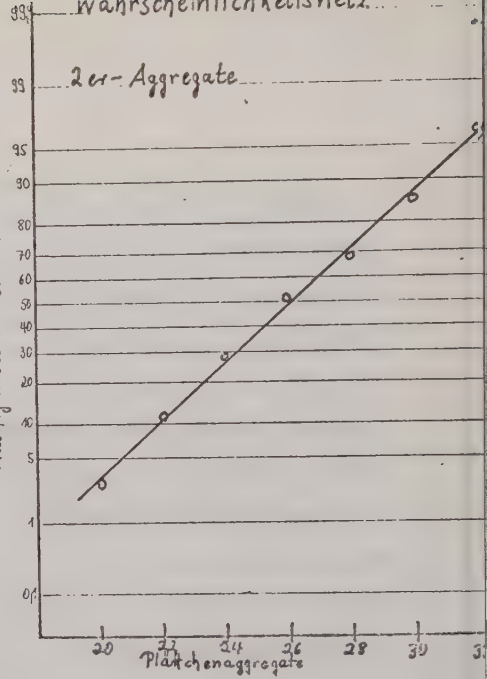
Als normal können wieder Werte zwischen $m-2s$ und $m+2s$ gelten(Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha=0,04$).

Abb. 3 - 5 zeigen, dass die einzelnen Aggregat-typen normalverteilt sind, da die Summenkurven auf Wahrscheinlichkeitspapier Geraden ergeben.

Häufigkeitssummen in % der Gesamtzahl

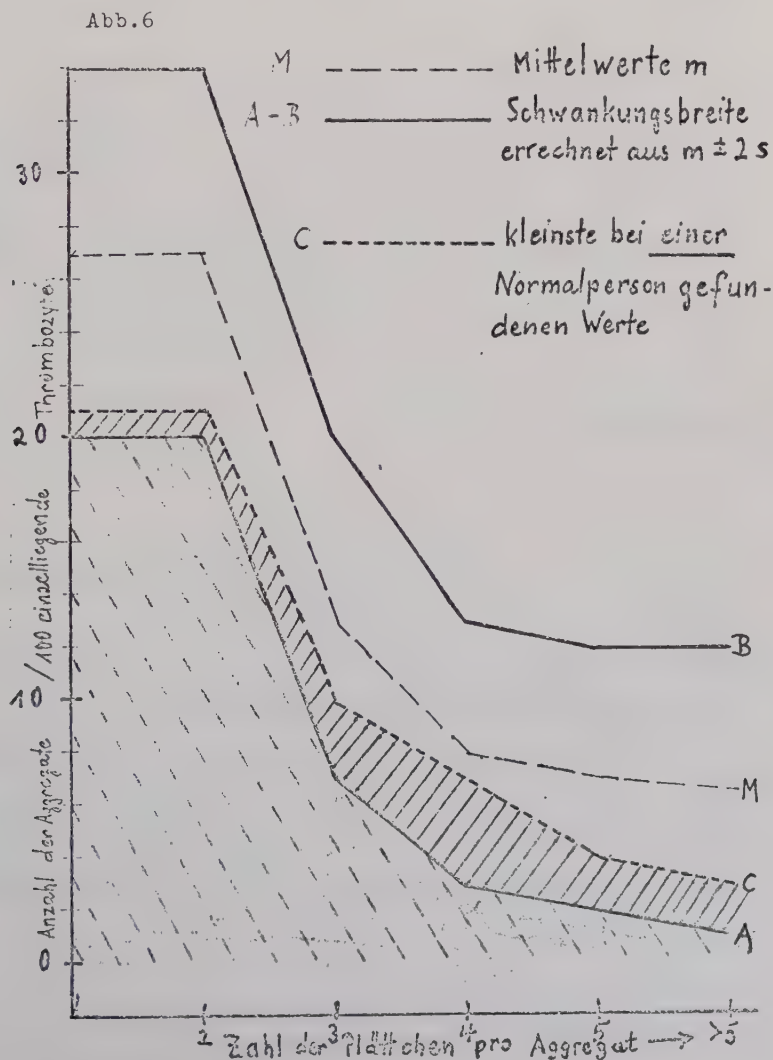
Wahrscheinlichkeitsnetz

2er-Aggregate



Vorschläge zur Auswertung

Abb.6 bringt die wichtigsten Daten in graphischer Darstellung. A und B sind die Grenzen des Normalwertebereichs, die aus $m \pm 2s$ berechnet wurden. M ist die Verbindung der Mittelwerte, C stellt die niedrigsten von einer Person erreichten Werte dar.



Zur Beurteilung zeichnet man in diese Abbildung die Werte eines gezählten Ausstrichs ein. Ist die Fläche unter der so erhaltenen Kurve kleiner als unter der Kurve A (---), so kann man die Aggregation als sicher vermindert ansehen. Ist die Fläche unter der Kurve kleiner als die unter der Kurve C (///), sind die Werte als grenzwertig zu betrachten. Das Verfahren hat den Vorteil der Anschaulichkeit, aber den Nachteil, dass dabei die Wertigkeit der Aggregate zu 5 oder mehr Thrombozyten denen zu 2 oder 3 Thrombozyten gleichgesetzt wird. Um dies zu vermeiden, kann durch Multiplikation der Anzahl der Aggregate mit der im Aggregat enthaltenen Thrombozytenzahl und durch anschließende Addition dieser Zahlen ein Mass für die Plättchenaggregation erhalten. Beispiel: Das Aggregogramm einer Versuchsperson sei

$$100 : 27 : 13 : 8 : 7 : 7$$

Multiplikation: $27 \times 2 = 54 +$
 $13 \times 3 = 39 +$
 $8 \times 4 = 32 +$
 $7 \times 5 = 35 +$
 $7 \times 6 = 42$

Addition 202

Die dimensionslose Zahl $2\sigma_2$ ist ein Mass für die Thrombozytenaggregation bei dieser Versuchsperson.

Das Verfahren hat den Vorteil, dass die etwas komplizierte Formel nach ROVATTI auf einen Zahlenwert reduziert wird. Nicht berücksichtigt wird allerdings die Tatsache, dass die >5-Aggregate im Durchschnitt sicher mehr als 6 Plättchen enthalten.

Zur Bestimmung des Normalwertebereichs werden alle Formeln auf die beschriebene Weise ausgewertet. Der Mittelwert dieser Indices liegt bei 199, die Werte schwanken zwischen 128 und 259. Da, wie aus Abb. 7 hervorgeht, die Indices normalverteilt sind, kann auch hier der Normalbereich durch $m \pm 2s$ definiert werden.

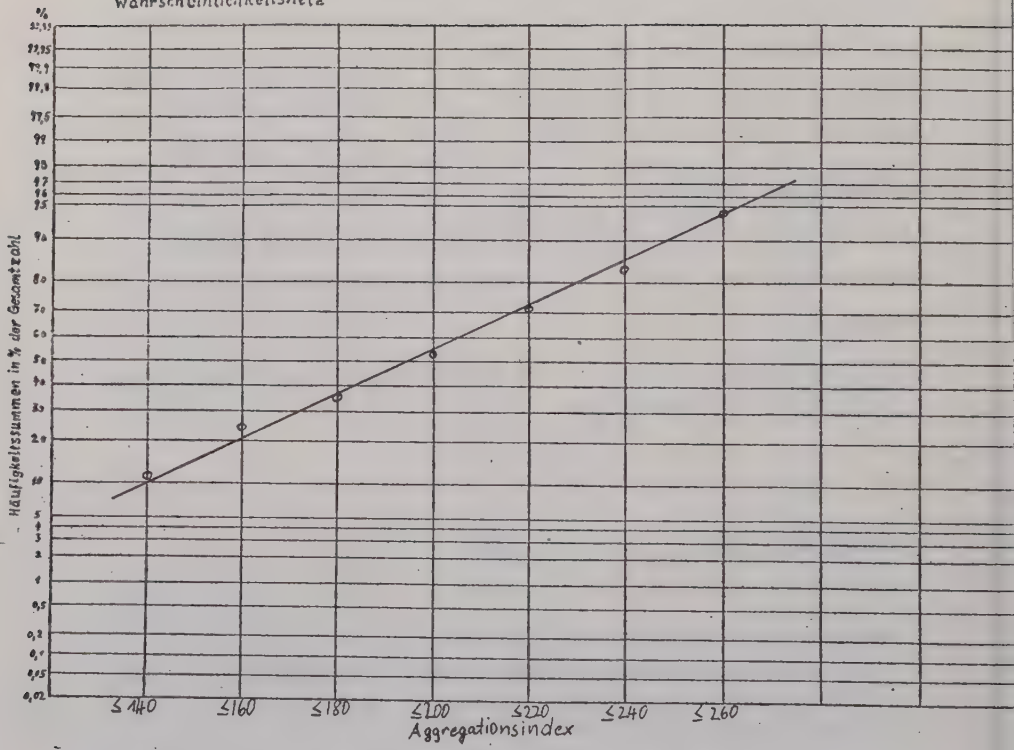
Die Standardabweichung s beträgt 40,4, die Normalwertesollten sich also zwischen 118 und 280 befinden.

Der von B. ROVATTI angegebene Test zur Erfassung der Thrombozytenaggregation erfordert ganz geringen Laboraufwand und belastet die zu untersuchende Person nicht. Dagegen kann die Auswertung Probleme aufwerfen. Als Ursache für die relativ grossen Schwankungsbreiten kommen in Frage: unterschiedliche Ausstrichtechnik (z.B. unterschiedliche Schichtdicke) unterschiedlich lange Zeit vom Blutaustritt bis zur Fertigstellung des Ausstrichs.

Abb. 7 sh. S. 19a

Abb.7

Wahrscheinlichkeitsnetz



3.Grössenmessung normaler Thrombozyten auf Blutausstrichen

a)Methode

Gemessen wird mit Hilfe eines Mikrometers, das in das Okular eines Mikroskops eingebaut ist. Zur Eichung des Okularmikrometers wird ein Objektivmikrometer herangezogen, bei dem 1 Teilstrich 1μ misst. Es treffen 10 Teilstriche des Okularmikrometers auf 13 Teilstriche des Objektivmikrometers. Ein Teilstrich entspricht also $1,3\mu$. Wegen der Einfachheit wird jedoch weiterhin die Einteilung in Teilstriche beibehalten. Als Messobjekt dienen Thrombozyten auf einfachen Blutausstrichen, die mit May-Grünwald-Giemsa-Lösung gefärbt sind.

Messung

Es werden 100 Plättchen pro Ausstrich abgemessen. Folgende Einteilung erweist sich als zweckmässig:

1. Gruppe $< 1,5$ TS (2μ)
2. Gruppe $\geq 1,5$ TS (2μ)
3. Gruppe ≥ 2 TS ($2,6\mu$)
4. Gruppe $\geq 2,5$ TS ($3,3\mu$)
5. Gruppe ≥ 3 TS ($3,9\mu$)

Da die Summe der Plättchen pro Ausstrich immer 100 beträgt, kann die prozentuale Verteilung direkt aus den Werten abgelesen werden.

b)Vorschläge zur Auswertung

2 Möglichkeiten der Auswertung bieten sich an:

Errechnung eines Mittelwertes

Jeder Gruppe wird eine bestimmte Grösse zugeordnet, der Gruppe 1 die Grösse 1 TS, der Gruppe 2 die Grösse 1,5 TS usw. Dadurch lässt sich auf einfache Weise ein Mittelwert errechnen.

Dieser Wert entspricht zwar, auch in μ ausgedrückt, nicht dem wahren Mittelwert, da für einen ganzen Grössenbereich vereinfachend eine feste Grösse eingesetzt wird, doch eignet er sich gut zur Angabe der relativen Grösse und damit zum Grössenvergleich. Der wahre Wert dürfte etwa 30% höher liegen.

Graphische Darstellung

Es wird die Häufigkeit in Abhängigkeit von der Grösse dargestellt. Dabei wird der für jede Grösse errechnete Normalbereich ($m \pm 2s$) der Häufigkeit zur Grundlage des Diagramms genommen (Abb. 11). Diese Diagramme sind mit den PRICE-JONES-Kurven bei Messung der Erythrozytenzählung vergleichbar.

c) Die Werte im einzelnen

30 Ausstriche von Normalpersonen werden ausgemessen.

	Verteilung auf die Gruppen 1 - 5	Mittelwerte
1.	25 : 43 : 25 : 7	1,57
2.	22 : 47 : 24 : 6 : 1	1,59
3.	7 : 39 : 38 : 13 : 3	1,83
4.	36 : 44 : 18 : 2	1,43
5.	24 : 50 : 24 : 2	1,54
6.	18 : 59 : 20 : 3	1,54
7.	26 : 30 : 33 : 3	1,57
8.	39 : 50 : 11	1,36
9.	8 : 47 : 37 : 8	1,72
10.	33 : 49 : 17 : 2	1,44
11.	16 : 48 : 34 : 2	1,61
12.	4 : 52 : 38 : 6	1,73
13.	24 : 53 : 22 : 1	1,5
14.	38 : 40 : 22	1,42
15.	32 : 50 : 18	1,43
16.	36 : 43 : 21	1,43
17.	19 : 58 : 20 : 3	1,54
18.	21 : 46 : 29 : 4	1,58
19.	9 : 28 : 48 : 12 : 3	1,86
20.	26 : 54 : 20	1,47
21.	44 : 40 : 15 : 1	1,37
22.	19 : 61 : 20	1,51
23.	26 : 51 : 23	1,49

24.	25 : 55 : 19 : 1	1,48
25.	22 : 50 : 26 : 2	1,54
26.	8 : 32 : 49 : 8 : 3	1,83
27.	37 : 43 : 20	1,42
28.	14 : 44 : 37 : 5	1,67
29.	24 : 53 : 22 : 1	1,5
30.	15 : 63 : 22	1,53

d) Auswertung

Die Verteilung der Mittelwerte zeigt Abb.8. Sie sind etwa normalverteilt (Abb.9).

Abb.8

Mittlere Größe von Thrombozyten
bei 30 Normalpersonen

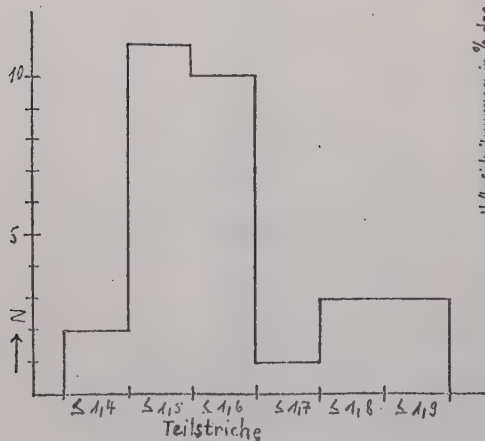


Abb.9

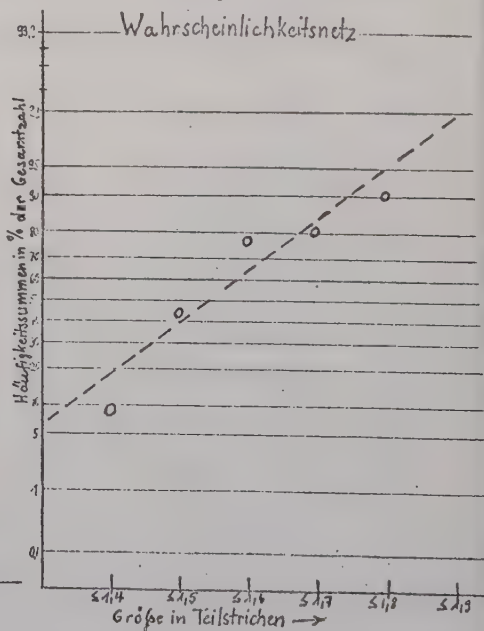


Tabelle 4 bringt die statistische Auswertung.

Mittel m	$1,57 = 2\mu$
Schwankungsbreite in TS	$1,37 - 1,87$
in μ	$1,78 - 2,42$
Standardabweichung s bezogen auf TS	$0,145$
Normalbereich errechnet aus $m \pm 2s$ in TS	$1,35 - 1,87$
in μ	$1,78 - 2,42$

Graphische Darstellung

Für jede Gruppe wird die mittlere Häufigkeit, die Standardabweichung und daraus der Normalbereich errechnet. Auch die zur jeweiligen Grösse gehörenden Häufigkeiten sind normalverteilt (Abb. 10).

Wahrscheinlichkeitsnetz

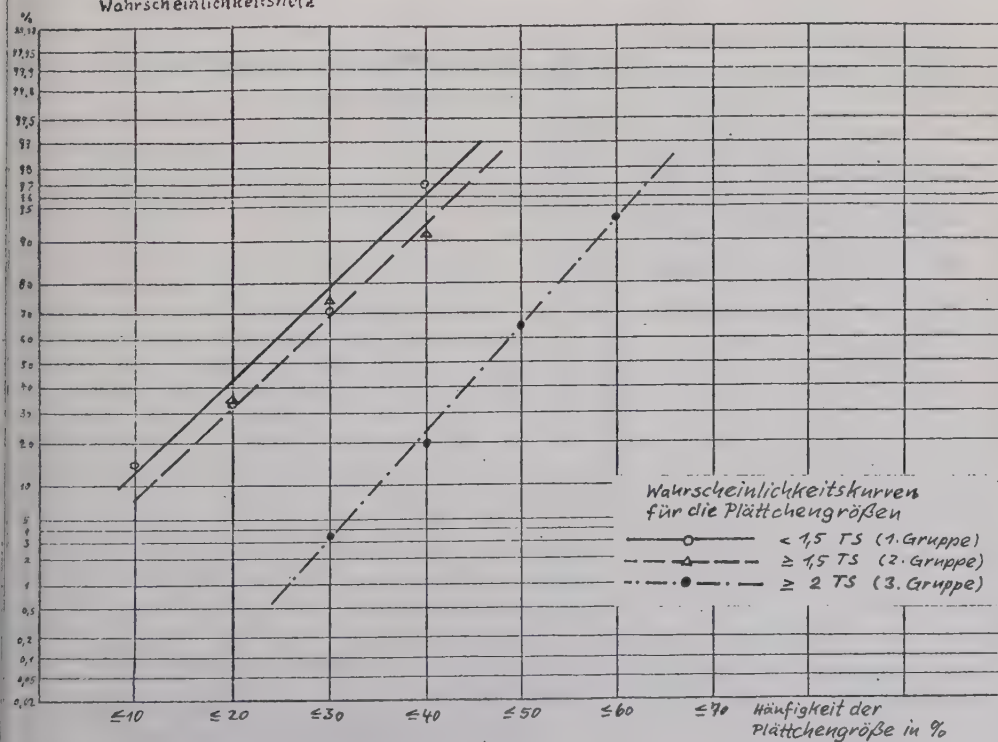
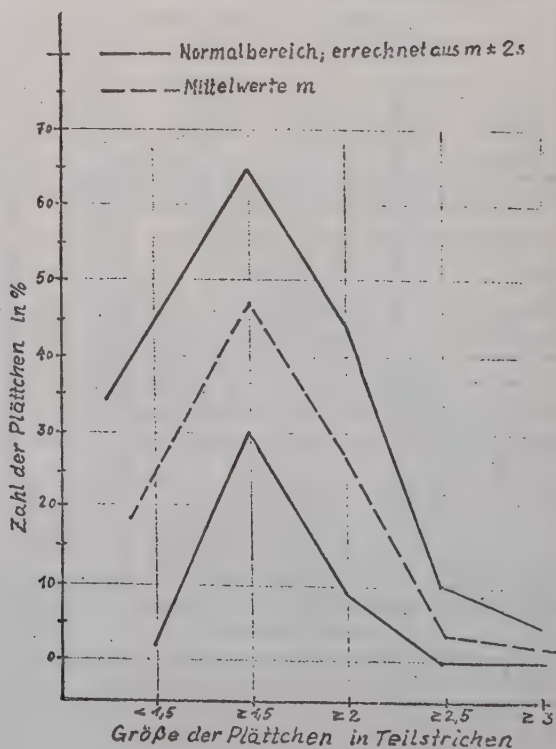


Tabelle 5 zeigt die für jede Gruppe wichtigsten Werte

Gruppe	Häufigkeit der Plättchen in %			
	Mittel	Schwankungsbreite	Standardabweichung	Normalbereich aus $m \pm 2s$
1	23,35	4 - 44	11,1	2 - 46
2	47,4	28 - 63	8,8	30 - 65
3	26,4	11 - 49	9	9 - 44
4	3,1	0 - 13	3,4	0 - 10
5	0,33	0 - 3		0 - 3

Abb.11 stellt die mittleren Werte und die Grenzen des Normalbereichs graphisch dar.

Als abweichend von der Norm kann eine Kurve dann gelten, wenn mindestens 2 Werte ausserhalb des Normalbereichs und die übrigen Werte alle auf einer Seite der Mittelwertskurve liegen.



B.KLINISCHER TEIL:ANWENDUNG DER BESCHRIEBENEN METHODEN
AN PATIENTEN MIT VERDACHT AUF HÄMORRHAGISCHEN DIATE-
SEN

1.Charakterisierung der Patienten

Untersucht werden insgesamt 71 Patienten.Den grössten Teil,nämlich 48,stellen Patienten mit erweitertem v.WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrom(erbliche hämorrhagische Diathese,normale Thrombozytenzahlen,verlängerte subaquale Blutungszeit,fakultative Faktorenverminderung)dar.Bei 3 Patienten war Hämophilie A,bei 1 Patientin Thrombasthenie GLANZMANN-NÄGELI diagnostiziert worden,bei 2 Patienten liegt eine mässige Thrombopenie vor,4 Personen stehen unter Aspirin-Medikation.10 Personen werden infolge ihrer Verwandtschaft zu Patinten mit hämorrhagischen Diathesen in das Untersuchungsgut aufgenommen.Stärkere Blutungen lassen sich bei 48 Personen in der Anamnese nachweisen. Einen Überblick über die untersuchten Personen sowie Hinweise zur Anamnese und zu einigen Laborwerten gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: Überblick über die von uns untersuchten Patienten

ingesamt	71
erweitertes v.WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrom	48
Trombasthenie GLANZMANN-NÄGELI	1
Hämophilie A	3
Verwandte zu Patienten mit hämorrhagischen Diathesen	10
Thrombopenien	2
Aspirineinnahme	4
<u>Hinweise zur Anamnese</u>	
Blutungsanamnese insgesamt	48
Epistaxis oder Zahnfleischbluten	21
Metrorrhagien, Hypermenorrhoe	4
Blutungen nach chirurgischen Eingriffen (z.B. Appendekt., Zahnextr., Tonsillekt.)	28
Nachblutungen nach Unfällen, Spontanblutungen	11
andere interne Erkrankungen	6
<u>Laborwerte</u> (sh. auch s. 50 ff.)	normal pathologisch
Faktor VIII	41 14
Faktor IX	39 15
TEG	49 14
subaquale Blutungszeit	6 57

2. Adhäsion in vivo, Bestimmung an 69 Patienten

a) Die Werte im einzelnen

	Sequestrenblut(%)	Citratblut(%)
1.	27	25
2.	-3	-2
3.		5
4.	29	23
5.	11	11
6.	31	25
7.	18	16
8.	14	13
9.	11	9
10.	9	6
11.	16	14
12.	18	11
13.	9	2
14.	4	0
15.	11	5
16.	7	11
17.	5	6
18.	3	5
19.	10	2
20.	-2	-4
22.	29	21
23.	-3	0
24.	10	15
25.	6	6
26.	6	29(?)
27.	13	9
28.	9	6
29.	7	4
30.	26	23
31.	16	10
32.	15	15
33.	20	15

	Sequestrenblut(%)	Citratblut(%)
34.	16	9
35.	5	2
36.	12	11
37.	11	9
38.	38	35
39.	25	19
40.	23	18
41.	18	11
42.	20	11
43.	20	16
44.	14	8
45.	-1	-4
46.	5	3
47.	8	6
48.	12	6
49.	15	17
50.	12	2(1.Tropfen)
51.	27	17
52.	14	12
53.	0	0
54.	20	15
55.	-3	0
56.	3	5
57.	5	1
58.	23	17
59.	4	-2
60.	24	16
61.	9	9
62.	25	19
63.	6	8
64.	24	24
65.	3	0
66.	3	-3
67.	12	9
68.	6	12
69.	9	9

b) Auswertung

Der Mittelwert für Sequestrenblut ist 12.7%, für Citratblut 9,67%.

Tabelle 7 fasst die wichtigsten Daten zusammen.

	Sequestrenblut	Citratblut
mittlere Thrombozytenzahl	222 000	217 000
ohne 2 Thrombopenien	227 000	220 000
Differenz zwischen Sequ u. Ci in% bezogen auf Sequ	3% bzw. 3,1%	
Schwankungsbreite, in Klammern sind Thrombopenien mit berücksichtigt	148 - 378 000 (99 - 378 000)	149 - 368 000 (96 - 368 000)
Kapillarblut	196 000 (193 000)	
Mittel	33 000 - 117 000	
Schwankungsbreite		
Differenz zwischen Thr _{ven} u. Thr _{kap}		
Mittel	28 200	21 500
Schwankungsbreite	-7 000 - 102 000	-11 000 - 74 000
Adhäsion in%		
Mittel	12,7	9,67
Schwankungsbreite	-3 - 38	-4 - 29
Anzahl der Werte außerhalb des Normalbereichs	20	17

Abb. 12 - 14 lassen die Werteverteilung erkennen, wobei in Abb. 12 die Citrat- und Sequestrenwerte, in Abb. 13 u. 14 die Werte für Normalpersonen und Patienten gegenübergestellt sind.

Abb. 12

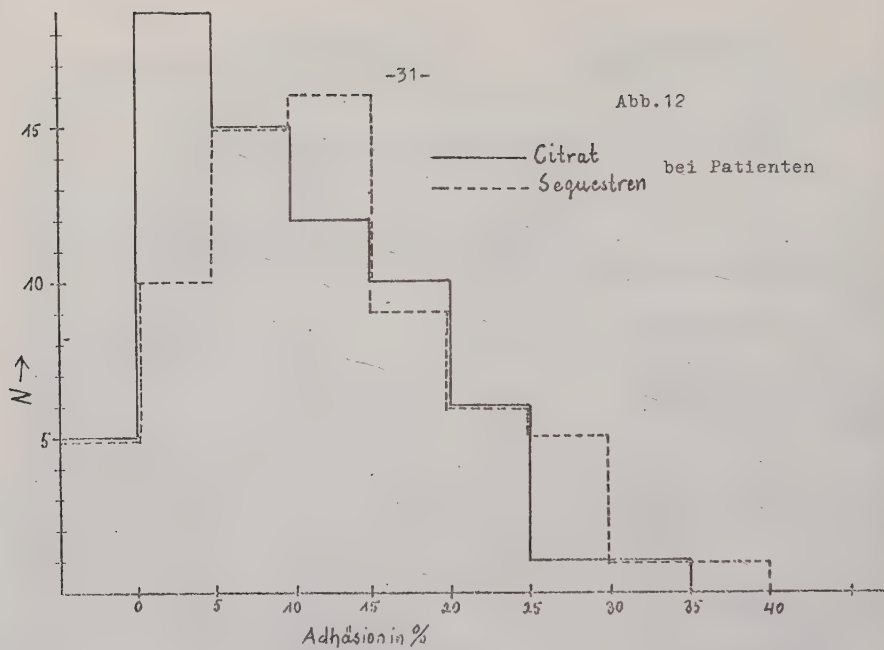
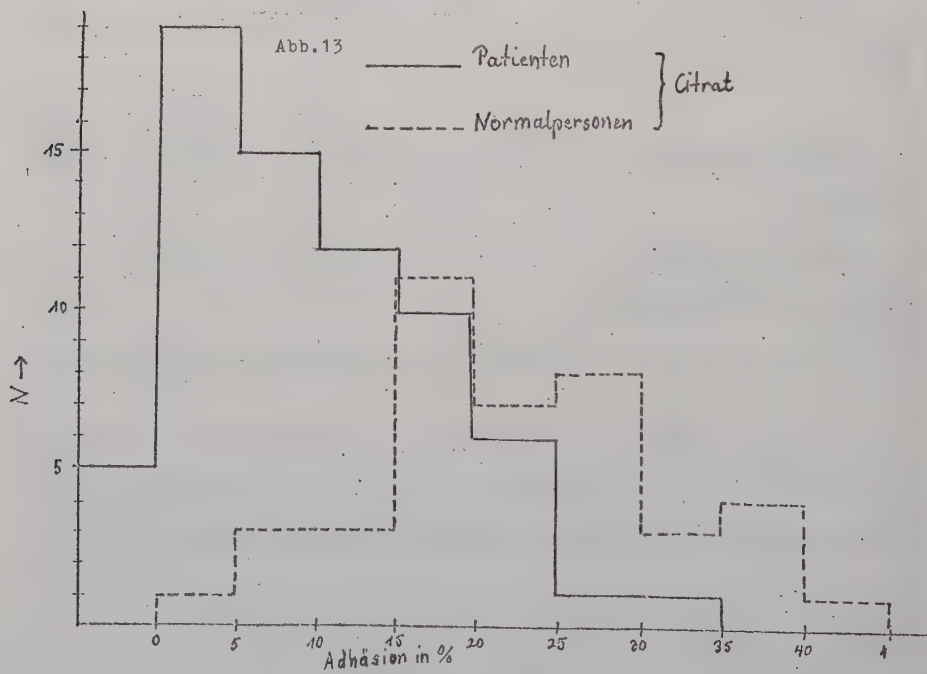
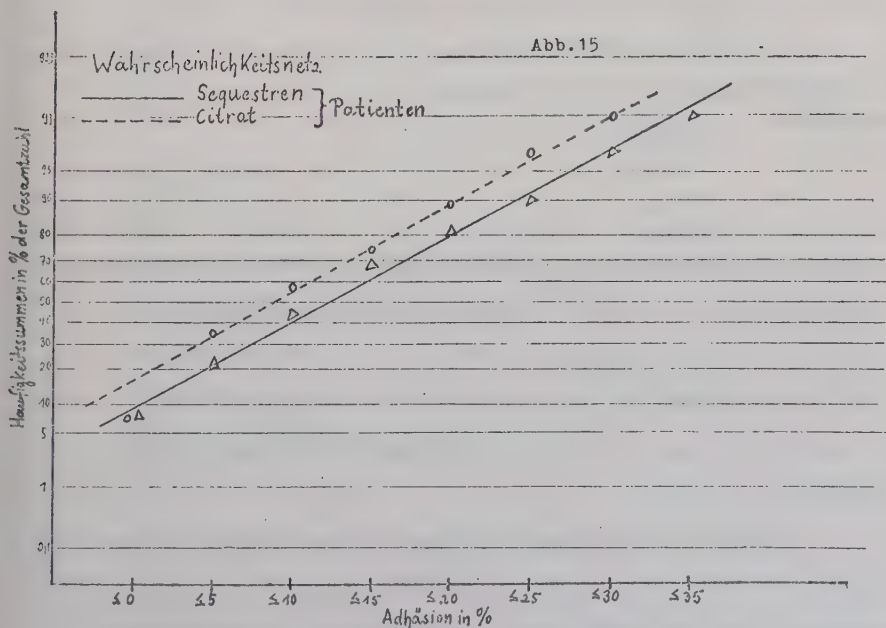
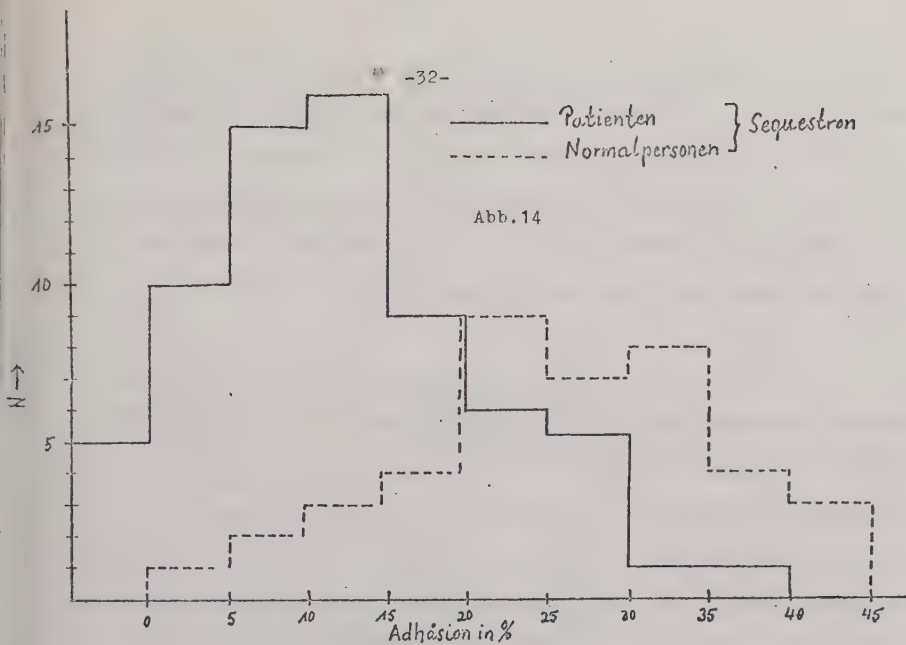


Abb. 13





Nach Abb.15 liegt auch bei dem Patientenkollektiv eine Normalverteilung vor. Diese Tatsache überrascht, da man eigentlich 2 Normalverteilungen erwarten müsste, für Personen mit normaler und für Personen mit verminderter Adhäsion. Möglicherweise kommt dieser Effekt durch Überlagerung zweier nahe beieinanderliegender Normalverteilung zu einer einzigen zustande.

Abb.13 und 14 lassen zwei annähernd normalverteilte Kurven erkennen, deren Gipfel auseinanderliegen. Insgesamt ist aber die Überschneidung beider Kurven zu gross, als dass im Einzelfall eine klare Unterscheidung zwischen normal und pathologisch getroffen werden könnte. Die negativen Werte kommen durch die in II A1c beschriebenen Fehler zustande. Da diese Fehler prinzipiell in jeden Wert eingehen können, werden auch die negativen Werte als reell angesehen.

Statistische Auswertung

Standardabweichung der Mittelwerte

Sequestren: $s_m = \frac{s}{\sqrt{n}}$; $s_{sequ} = 9,07$ $n=68$

$$s_{m_{sequ}} = 1,1$$

Der wahre Mittelwert m_{sequ} liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95,5% zwischen $m \pm 2 \times 1,1$, also zwischen 10,5 und 14,9%.

Citrat:

$$s_{m_{ci}} = \frac{8,05}{\sqrt{69}} = 0,97$$

Der wahre m_{ci} liegt mit einer Sicherheit von 95,5% zwischen 7,8% und 11,5%.

Bereits der einfache Vergleich dieser Ergebnisse mit den Mittelwerten bei Normalpersonen (26,6 bzw. 22,8%) lassen erkennen, dass die Mittelwerte beider Gruppen nicht übereinstimmen. Den gesicherten Nachweis des signifikanten Unter-

schiedes zweier Mittelwerte liefert der t-Test.

t-Test

$$t = \frac{m_A - m_B}{s'} \times \sqrt{\frac{n_A \times n_B}{n_A + n_B}}$$

Dabei sind

m_A = Mittelwert der Normalverteilung A

m_B = Mittelwert der Normalverteilung B

n_A = Anzahl der Werte von A

n_B = Anzahl der Werte von B

$$s' = \sqrt{\frac{\sum (x_A - m_A)^2 + \sum (x_B - m_B)^2}{n_A + n_B - 2}}$$

x_A und x_B sind die Einzelwerte der Verteilungen A bzw. B.

m_A = 26,6 bzw. 22,8 (Normale)

m_B = 12,7 bzw. 9,67 (Patienten)

$t_{\text{sequ}} = 7,28$

$t_{\text{ci}} = 7,89$

Damit übersteigen die beiden t-Werte bei weitem die für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,001$ angegebenen

Werte von etwa 3,3 für die entsprechende Anzahl von

Freiheitsgraden. Die Mittelwerte m_A und m_B sind also für

$\alpha = 0,01$ signifikant verschieden.

2. Aggregogramm nach B. ROVATTI, 70 Patienten

a) Die Werte im einzelnen

1.	100 : 31 : : 6 : 5 : 7
2.	100 : 19 : 13 : 5 : 5 : 4
3.	100 : 26 : 11 : 9 : 3 : 6
4.	100 : 29 : 14 : 10 : 4 : 8
5.	100 : 26 : 14 : 8 : 4 : 3
6.	100 : 28 : 12 : 8 : 5 : 4
7.	100 : 20 : 11 : 5 : 4 : 2
8.	100 : 20 : 15 : 10 : 12 : 10
9.	100 : 18 : 7 : 4 : 4 : 2
10.	100 : 31 : 15 : 6 : 5 : 7
11.	100 : 22 : 13 : 7 : 5 : 5
12.	100 : 26 : 11 : 9 : 3 : 6
13.	100 : 19 : 7 : 5 : 4 : 2
14.	100 : 21 : 15 : 10 : 7 : 9
15.	100 : 19 : 11 : 6 : 3 : 2
16.	100 : 18 : 9 : 5 : 4 : 3
17.	100 : 19 : 9 : 6 : 3 : 3
18.	100 : 23 : 7 : 4 : 3 : 1
19.	100 : 17 : 10 : 6 : 5 : 5
20.	100 : 22 : 12 : 7 : 8 : 7
21.	100 : 28 : 10 : 8 : 4 : 3
22.	100 : 26 : 14 : 10 : 6 : 4
23.	100 : 17 : 9 : 4 : 3 : 0
24.	100 : 28 : 16 : 8 : 6 : 4
25.	100 : 18 : 9 : 11 : 5 : 5
26.	100 : 16 : 11 : 10 : 3 : 1
27.	100 : 20 : 13 : 8 : 5 : 4
28.	100 : 22 : 16 : 7 : 5 : 1
29.	100 : 21 : 11 : 5 : 3 : 0
30.	100 : 19 : 7 : 6 : 4 : 2
31.	100 : 23 : 8 : 8 : 4 : 3
32.	100 : 20 : 6 : 5 : 4 : 2
33.	100 : 14 : 4 : 3 : 2 : 1
34.	100 : 24 : 12 : 9 : 6 : 2
35.	100 : 18 : 10 : 6 : 4 : 2

36. 100 : 22 : 13 : 9 : 5 : 5
37. 100 : 32 : 12 : 6 : 3 : 1
38. 100 : 24 : 10 : 7 : 5 : 4
39. 100 : 35 : 13 : 4 : 2 : 2
40. 100 : 35 : 20 : 14 : 7 : 4
41. 100 : 21 : 14 : 6 : 3 : 9
42. 100 : 28 : 8 : 7 : 5 : 5
43. 100 : 21 : 6 : 8 : 4 : 4
44. 100 : 28 : 11 : 6 : 7 : 3
45. 100 : 17 : 11 : 6 : 3 : 6
46. 100 : 22 : 7 : 8 : 2 : 1
47. 100 : 17 : 11 : 6 : 4 : 4
48. 100 : 21 : 12 : 8 : 4 : 1
49. 100 : 20 : 5 : 4 : 4 : 1
50. 100 : 18 : 15 : 11 : 9 : 7
51. 100 : 33 : 17 : 9 : 6 : 6
52. 100 : 21 : 8 : 4 : 2 : 1
53. 100 : 9 : 1 : 0 : 0 : 0
54. 100 : 16 : 8 : 5 : 4 : 1
55. 100 : 18 : 13 : 10 : 7 : 9
56. 100 : 16 : 9 : 3 : 2 : 0
57. 100 : 17 : 7 : 1 : 1 : 0
58. 100 : 17 : 11 : 10 : 4 : 7
59. 100 : 33 : 17 : 14 : 9 : 11
60. 100 : 18 : 4 : 2 : 2 : 0
61. 100 : 28 : 13 : 8 : 3 : 1
62. 100 : 26 : 11 : 11 : 6 : 2
63. 100 : 31 : 12 : 7 : 3 : 4
64. 100 : 20 : 6 : 6 : 5 : 2
65. 100 : 31 : 16 : 12 : 4 : 4
66. 100 : 28 : 16 : 8 : 9 : 7
67. 100 : 27 : 17 : 8 : 5 : 5
68. 100 : 25 : 13 : 6 : 6 : 7
69. 100 : 22 : 13 : 8 : 6 : 3
70. 100 : 14 : 5 : 3 : 1 : 1

b) Auswertung

Es betragen

die Mittelwerte:

100 : 22 : 11 : 7 : 5 : 5

die Schwankungsbreiten

100 : 9 - 35 : 1 - 20 : 0 - 14 : 0 - 12 : 0 - 11

Graphische Auswertung (Methode 1)

Als sicher pathologisch können die Ergebnisse bei 6 Personen angesehen werden. Die Kurven sind in den folgenden

Abb. 16 - 21 eingezeichnet (// // // // = fraglich pathologischer Bereich).

Als fraglich pathologisch werden 21 Kurven bezeichnet, die in den Abb. 22 - 31 gezeigt werden.

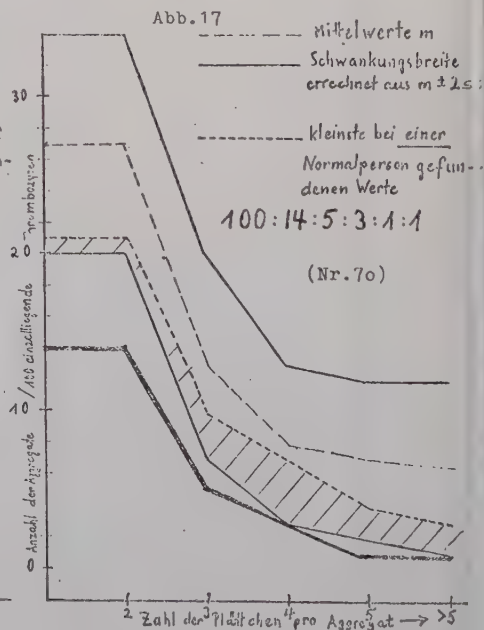
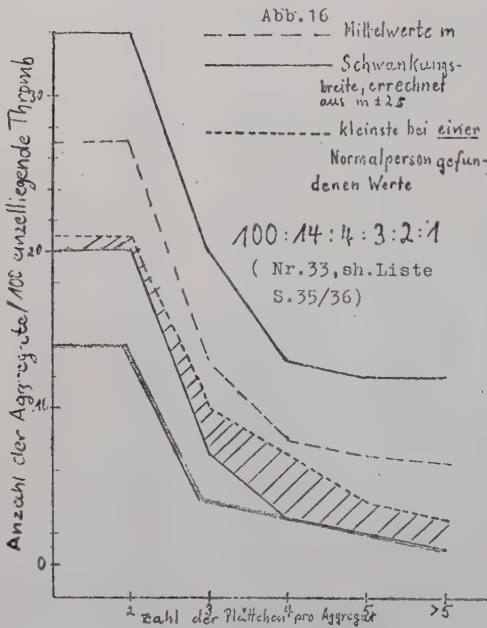


Abb. 18

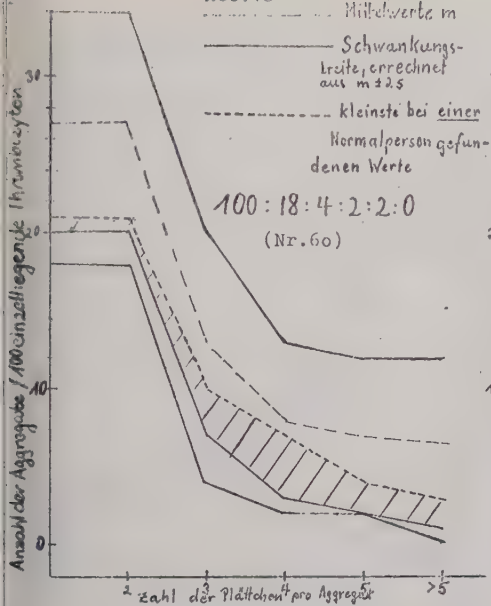


Abb. 19

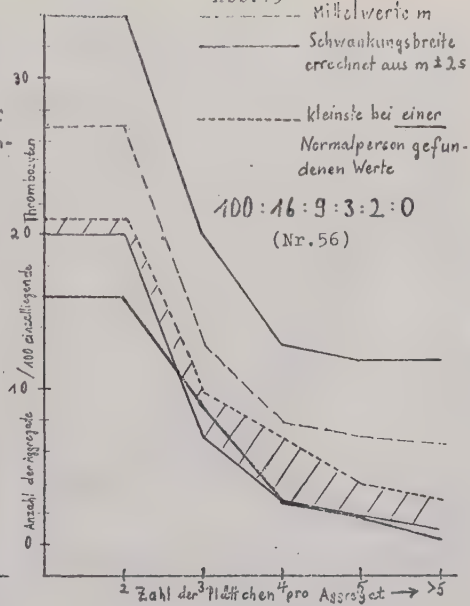


Abb. 20

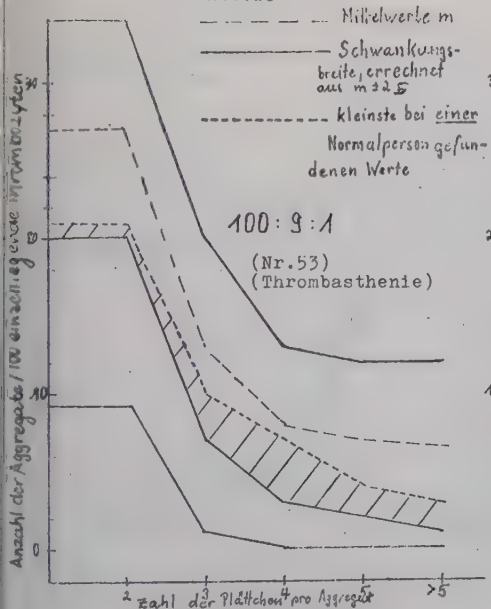
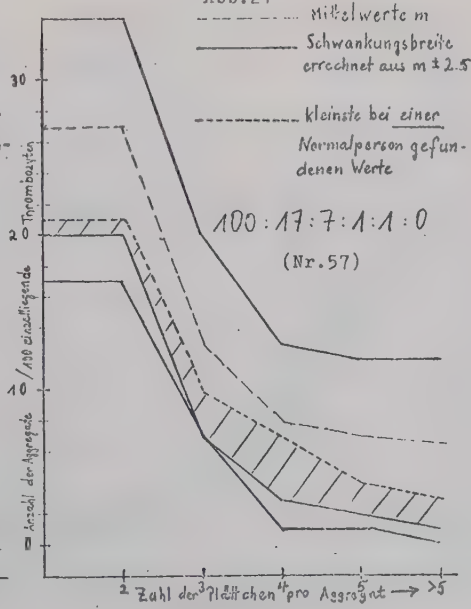


Abb. 21



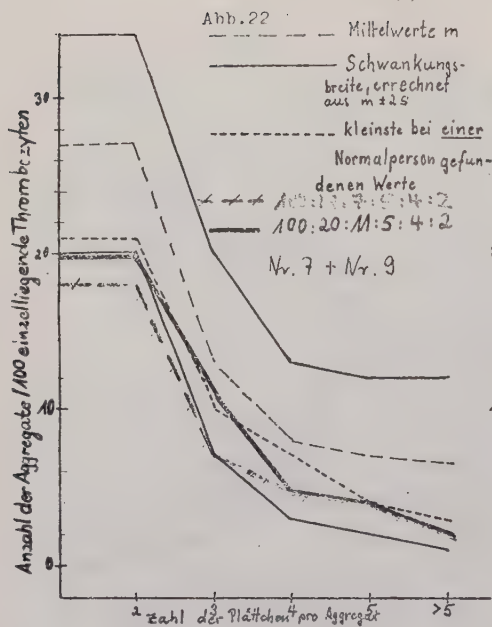


Abb. 24

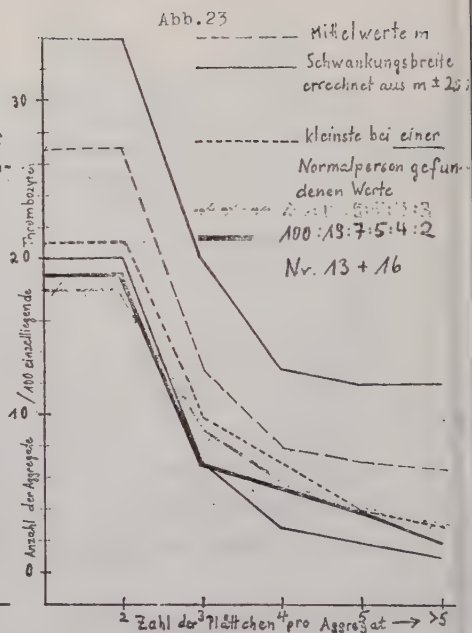


Abb. 25

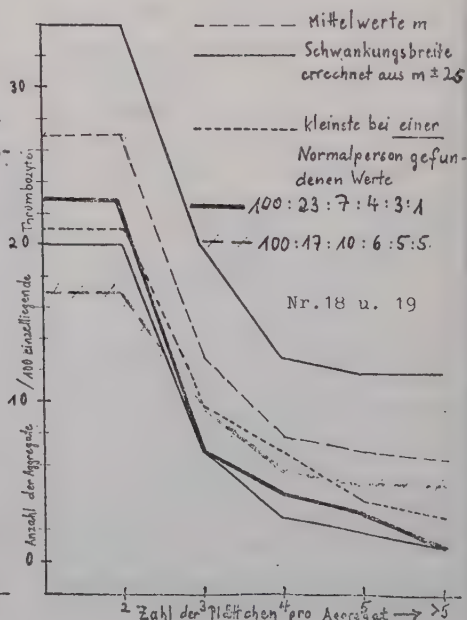
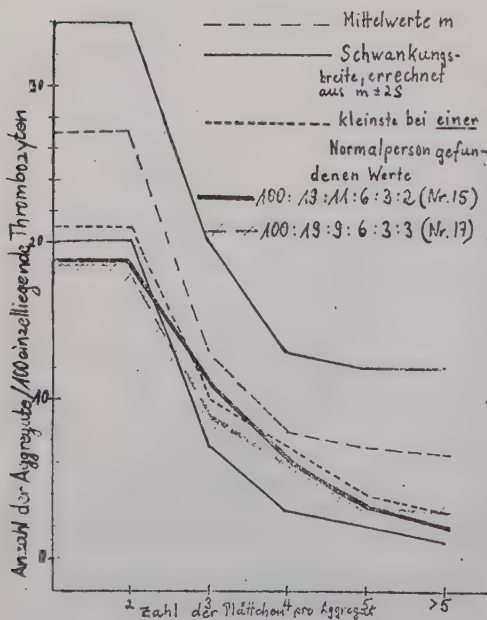


Abb. 26

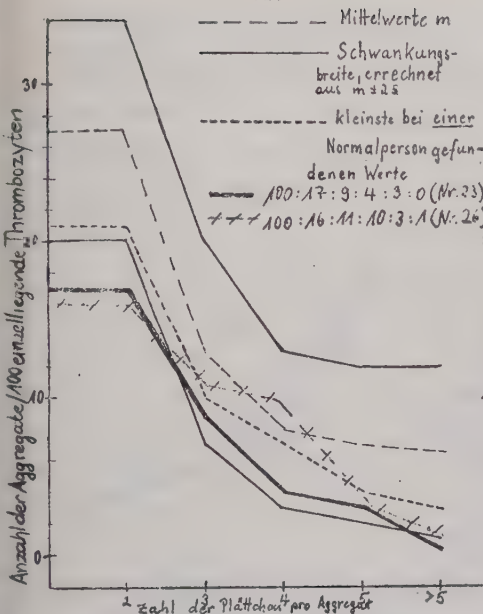


Abb. 27

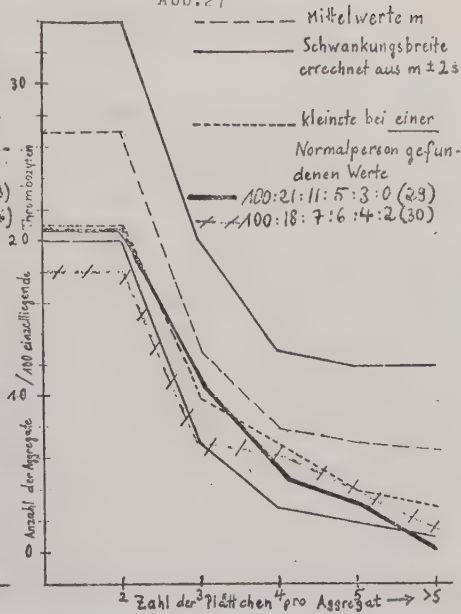


Abb. 28

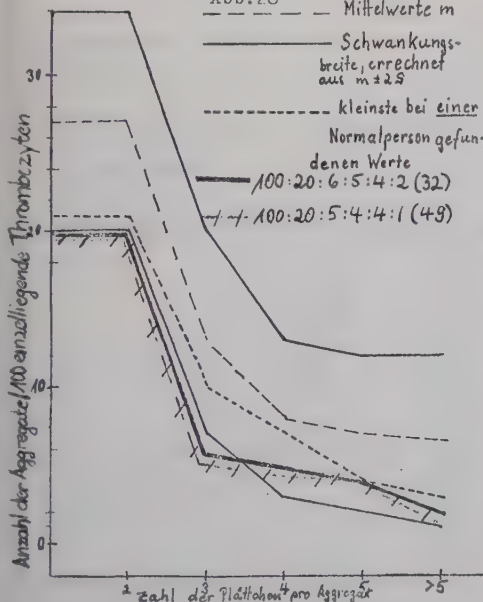


Abb. 29

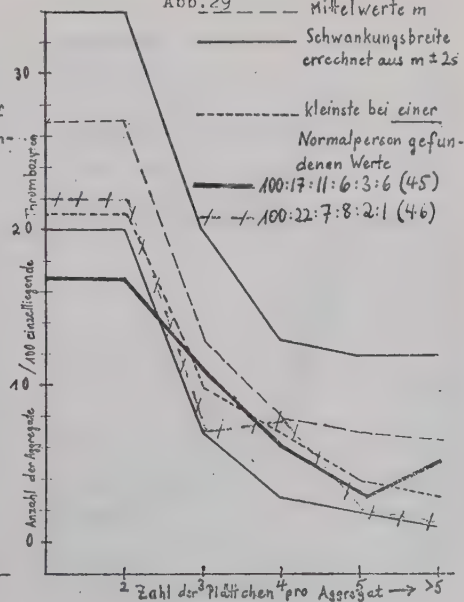
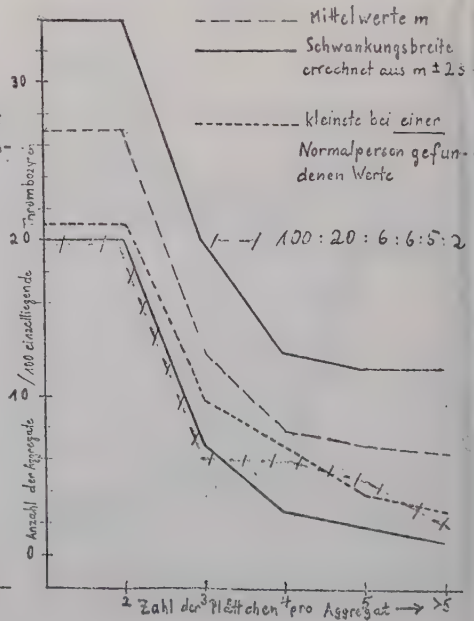
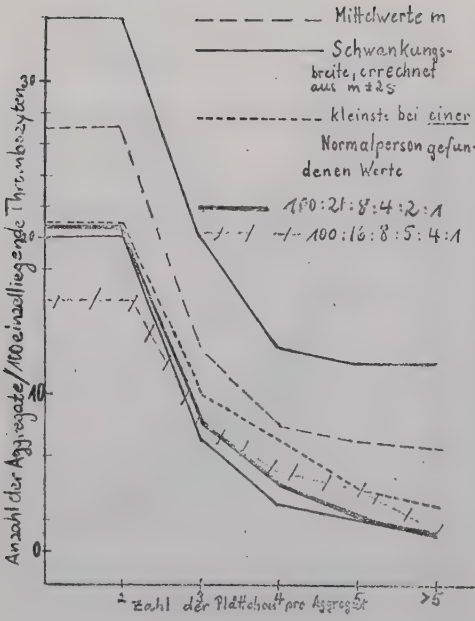
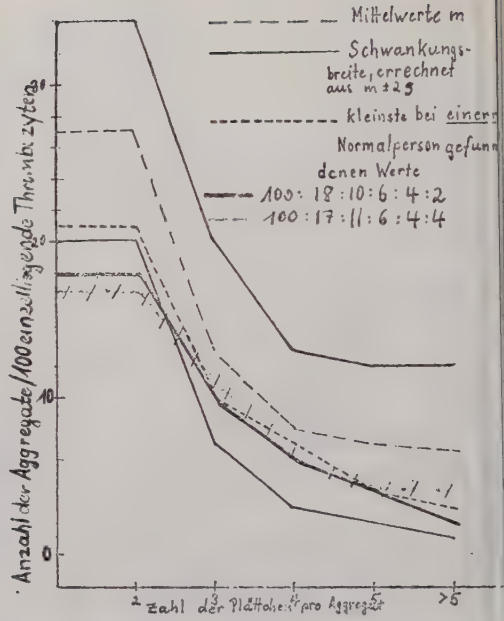


Abb. 30: Nr. 35 u. 47
Abb. 31: Nr. 52 u. 54
Abb. 32: Nr. 64



Auswertung durch Multiplikation der Anzahl der Aggregate
mit ihrer Wertigkeit(Methode 2)

Als Normalbereich wurde 119 -280 angegeben.

Von den 70 Werten waren

über 280 : keiner

unter 119: 17

Die Werte im einzelnen(Nummerierung nach Liste S.35/36):

9.) 105	13.) 111	18.) 104	23.) 92
29.) 110	30.) 113	32.) 110	33.) 68
46.) 113	49.) 97	52.) 109	53.) 21
54.) 102	56.) 81	57.) 66	60.) 66
70.) 66			

c)Vergleich beider Auswertungen

Beide Methoden zeigen eine gewisse Übereinstimmung.

So weisen die nach Methode 1 pathologischen Fälle in Methode 2 alle sehr niedrige Werte auf. Alle nach Methode 2 pathologischen Werte sind nach Methode 1 zumindest fraglich pathologisch, jedoch nicht umgekehrt. Der fraglich pathologische Bereich der Methode 1 scheint weiter gefasst zu sein.

4. Messung der Thrombozyten auf Blutaussstrichen

Es werden Ausstriche von 68 Patienten ausgemessen.

a) Die Werte im einzelnen:

	Verteilung auf die Gruppen 1 - 5(6)	Mittelwerte in TS
1.	34 : 44 : 17 : 3 : 2	1,49
2.	18 : 42 : 33 : 7	1,64
3.	33 : 43 : 21 : 2 : 1	1,48
4.	22 : 45 : 28 : 4 : 1	1,59
5.	29 : 39 : 28 : 3 : 1	1,5
6.	40 : 50 : 8 : 2	1,36
7.	18 : 36 : 33 : 9 : 4	1,73
8.	22 : 42 : 29 : 7	1,61
9.	12 : 45 : 33 : 10	1,71
10.	29 : 40 : 28 : 3	1,53
11.	45 : 47 : 8	1,32
12.	12 : 47 : 36 : 5	1,67
13.	19 : 48 : 27 : 2 : 4	1,62
14.	20 : 50 : 29 : 1	1,56
15.	9 : 31 : 46 : 12 : 3	1,85
16.	36 : 36 : 22 : 6	1,49
17.	23 : 49 : 22 : 6	1,55
18.	31 : 43 : 25 : 1	1,48
19.	15 : 42 : 31 : 9 : 3	1,72
20.	15 : 48 : 25 : 11 : 1	1,68
21.	20 : 53 : 26 : 1	1,6
22.	14 : 34 : 40 : 11 : 1	1,76
23.	18 : 46 : 33 : 3	1,61
24.	12 : 40 : 40 : 8	1,74
25.	54 : 42 : 4	1,25
26.	29 : 47 : 24	1,48
27.	18 : 48 : 29 : 4 : 1	1,65
28.	20 : 41 : 32 : 7	1,63
29.	6 : 39 : 45 : 9 : 1	1,8
30.	14 : 45 : 35 : 5 : 1	1,68

Verteilung auf die
Gruppen 1 - 5(6)

Mittelwerte

31.	16 : 38 : 36 : 9 : 1	1,71
32.	9 : 35 : 40 : 11 : 5	1,84
33.	12 : 35 : 40 : 10 : 3	1,79
34.	9 : 37 : 40 : 13 : 1	1,8
35.	8 : 34 : 46 : 11 : 1	1,82
36.	30 : 45 : 21 : 4	1,49
37.	21 : 48 : 29 : 2	1,56
38.	14 : 42 : 31 : 13	1,72
39.	16 : 34 : 35 : 11 : 4	1,77
40.	17 : 38 : 27 : 11 : 7	1,81
41.	18 : 35 : 34 : 9 : 4	1,73
42.	39 : 49 : 12	1,37
43.	26 : 44 : 22 : 5 : 3	1,58
44.	37 : 46 : 14 : 3	1,42
45.	3 : 36 : 32 : 21 : 8	1,98
46.	7 : 33 : 43 : 16 : 1	1,86
47.	18 : 30 : 41 : 16 : 3	1,86
48.	1 : 12 : 24 : 33 : 21 : 9	2,44
49.	11 : 23 : 33 : 24 : 9	1,99
50.	24 : 49 : 24 : 3	1,53
51.	6 : 6 : 23 : 34 : 17 : 14	2,46
52.	29 : 43 : 21 : 5 : 2	1,54
53.	7 : 32 : 36 : 15 : 7 : 3	1,96
54.	5 : 19 : 46 : 22 : 7 : 1	2,04
55.	1 : 27 : 46 : 18 : 8	2,03
56.	5 : 35 : 35 : 20 : 5	1,92
57.	4 : 42 : 42 : 12 : 2	1,87
58.	38 : 46 : 14 : 2	1,4
59.	18 : 54 : 24 : 3 : 1	1,58
60.	5 : 30 : 52 : 13	1,86
61.	30 : 40 : 27 : 3	1,52
62.	20 : 41 : 36 : 3	1,61
63.	4 : 39 : 41 : 11 : 5	1,77
64.	3 : 20 : 56 : 16 : 5	2,0
65.	31 : 42 : 22 : 5	1,51

Verteilung auf die
Gruppen 1 - 5(6)

Mittelwerte

66.	38 : 43 : 15 : 4	1,43
67.	27 : 56 : 16 : 1	1,46
68.	8 : 38 : 37 : 14 : 3	1,83

b)Auswertung

Die mittlere Plättchengrösse beträgt 1,64 TS. Das entspricht 2,18 μ . Tabelle 8 gibt eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.

	Mittel	Schwankungsbreite
Gruppe 1	18,6	1 - 51
Gruppe 2	39,7	6 - 56
Gruppe 3	30	4 - 56
Gruppe 4	8,6	0 - 34
Gruppe 5	2,3	0 - 21
Gruppe 6	0,6	0 - 14
Mittelwerte TS	1,64	1,25 - 2,46
μ	2,18	1,63 - 3,2

Verminderte mittlere Thrombozytengrösse zeigten 2 Personen.
Bei 9 Patienten waren die Thrombozyten im Mittel grösser als normal.

Die Auswertung durch Diagramme zeigen die Abb.32 - 43.
Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zusammen.

	Kurve rechtsverschoben =Plättchen vergrössert	Kurve linksverschoben =Plättchen verkleinert
sicher	8	1
fraglich	2	1
insgesamt	10	2

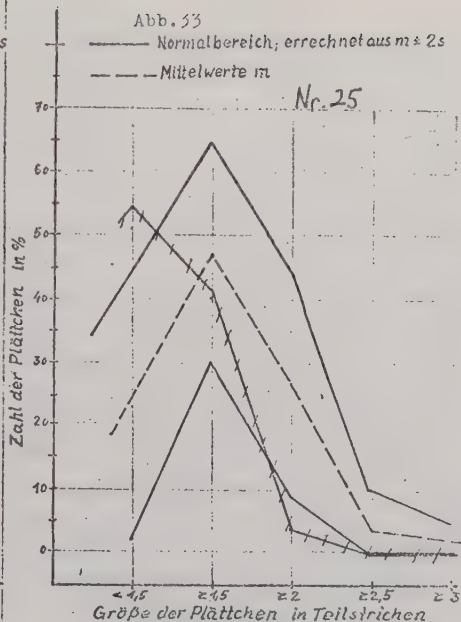
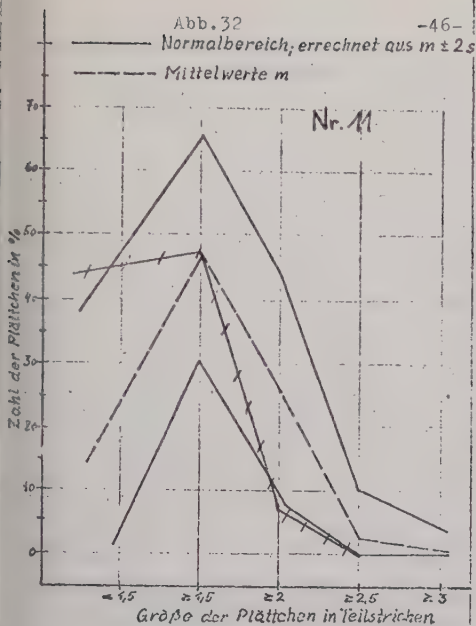
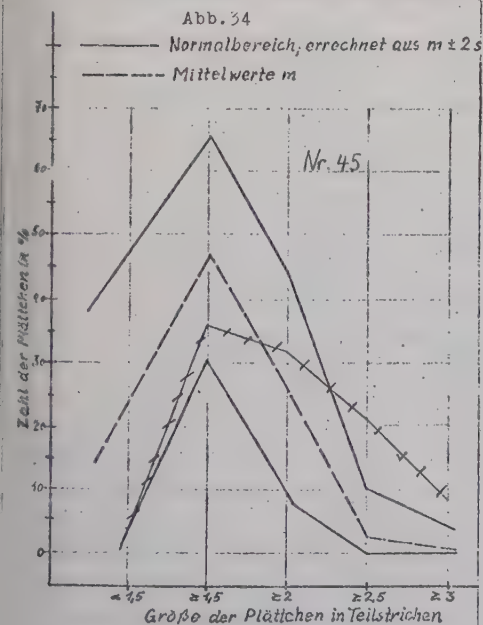
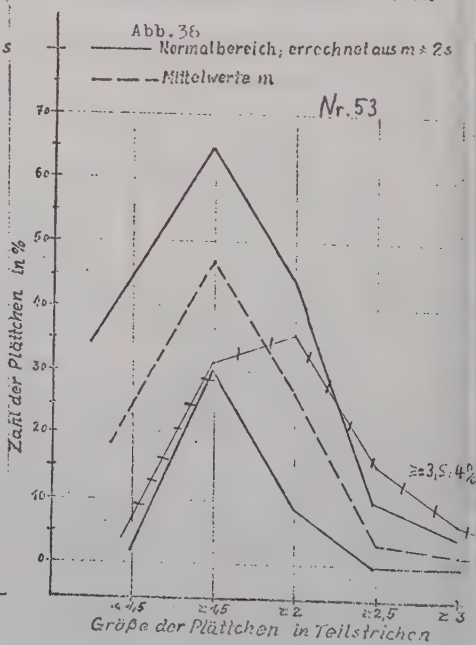
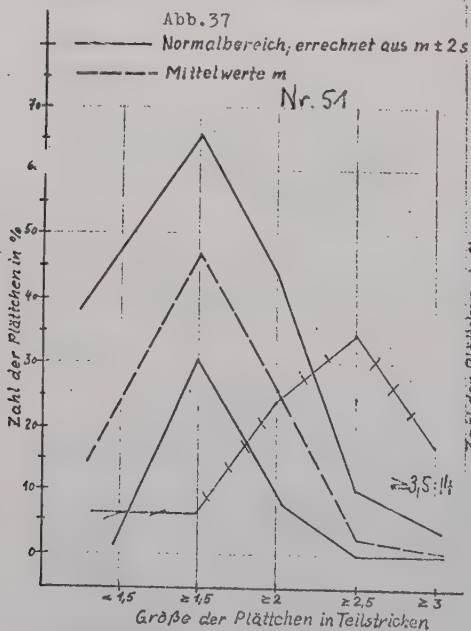
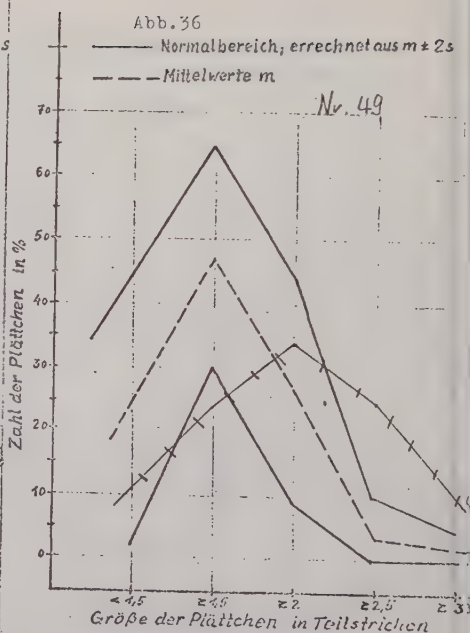
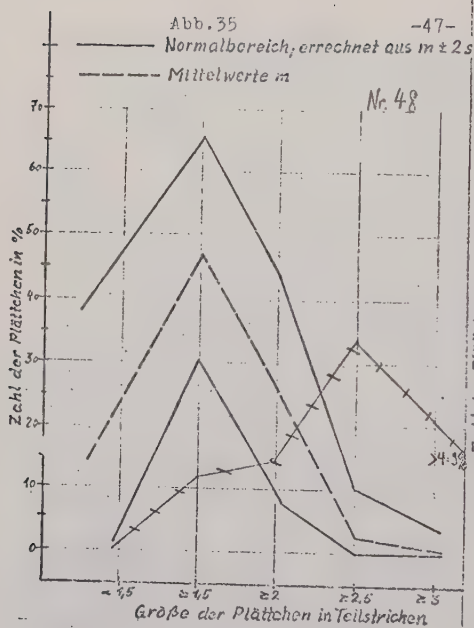


Abb. 32: Kurve fraglich linksverschoben

Abb. 33: Kurve sicher linksverschoben

Abb. 34: Kurve sicher rechtsverschoben





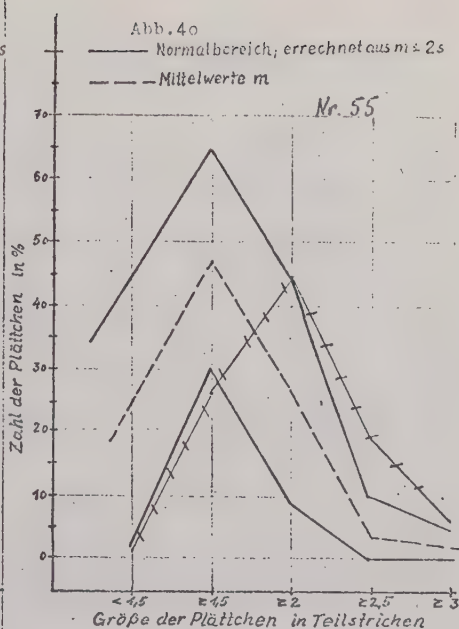
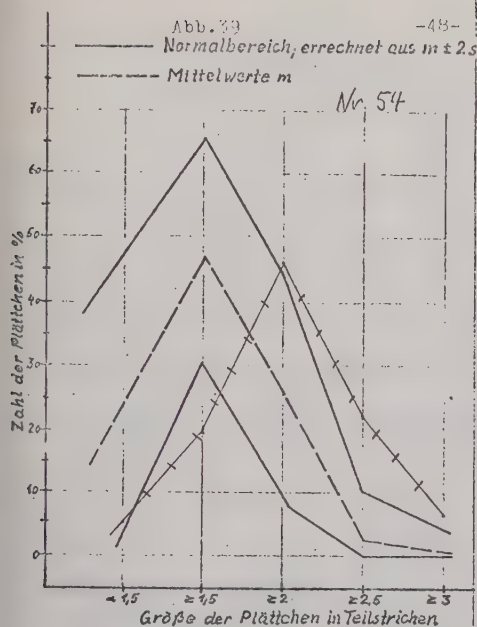


Abb. 35: sichere Rechtsverschiebung

Abb. 36: sichere Rechtsverschiebung

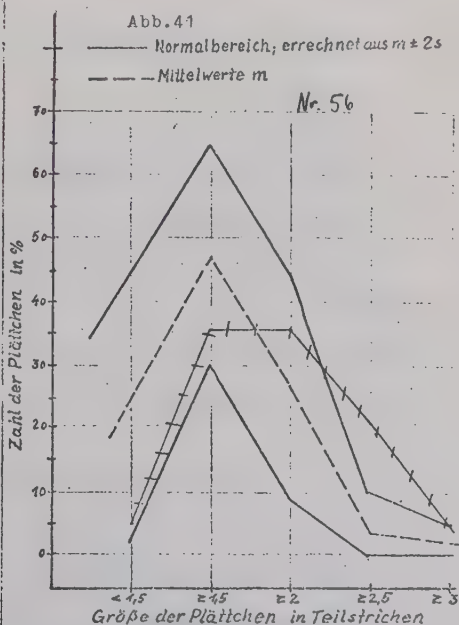
Abb. 37: sichere Rechtsverschiebung

Abb. 38: sichere Rechtsverschiebung

Abb. 39: sichere Rechtsverschiebung

Abb. 40: sichere Rechtsverschiebung

Abb. 41: fragliche Rechtsverschiebung



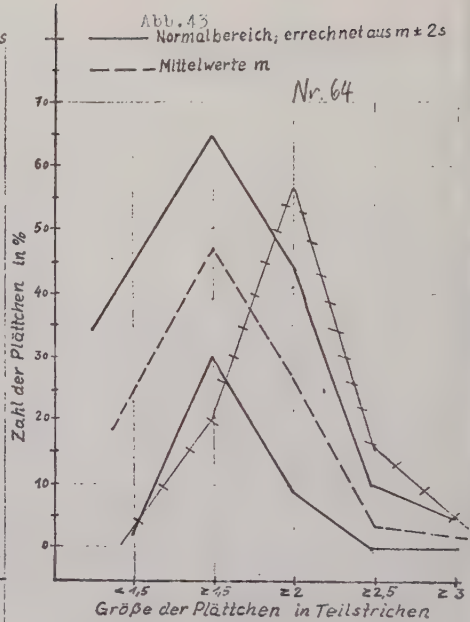
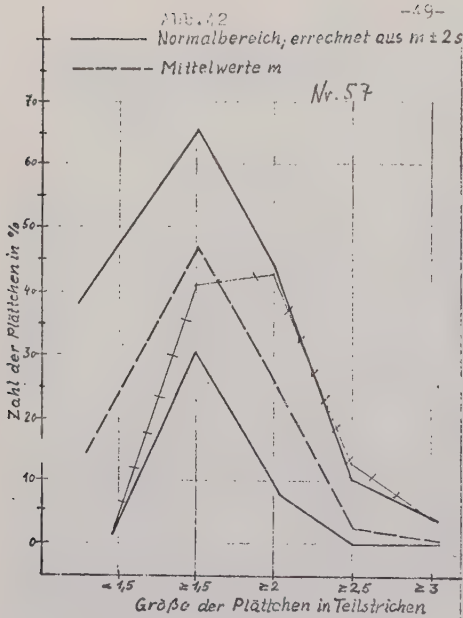


Abb. 42: fragliche Rechtsverschiebung

Abb. 43: sichere Rechtsverschiebung

Beide Arten der Auswertung zeigen Übereinstimmung. Die 12 Personen, bei denen die Mittelwerte ausserhalb der zweifachen Standardabweichung liegen, zeigen auch im Diagramm Verschiebungen der Kurven nach links oder rechts. Die beiden Patienten in unserem Untersuchungsgut mit Thrombopenien besitzen nach diesen Messungen vergrösserte Plättchen (Abb. 35 u. 37).

5. Gegenüberstellung unserer Messwerte mit einer Reihe anderer Labortests

Im folgenden sind eine Reihe von Laborwerten unseren Ergebnissen gegenübergestellt. Die Bestimmungen wurden im Labor Prof. MARX durchgeführt. Es wird versucht, Korrelationen zwischen diesen und unseren Werten nachzuweisen. Im einzelnen wird zum Vergleich herangezogen:

die subaquale Blutungszeit (normal kleiner 6 min)

Faktor-VIII- und Faktor-IX-Verminderung (normal grösser als 35%)

TEG (normal: r kleiner 13 min

k₁ kleiner 8 min

m₂ grösser 90 mm)

Messung der Aggregation nach BORN (2,3)

Kurze Beschreibung der Methode:

Durch Zugabe von Aggregantien zu plättchenreichem Plasma, das aus Citratblut gewonnen wird, induziert man Plättchenaggregation, die dann durch Abfall der Extinktion photometrisch gemessen werden kann. Als Aggregantien finden ADP, Adrenalin, Kollagen und Ristocetin Verwendung. Ristocetin ist ein Antibiotikum, das eine Unterteilung der WILLEBRAND-Patienten in 2 Gruppen (aggregierend - nicht aggregierend [16]) zulässt. Diese Testserie wurde parallel zur unseren von Herrn Dr. SCHRAMM durchgeführt, dem ich für die Überlassung der Ergebnisse danke.

Kollagenzentrifugiertest nach R. MARX und F. SCHULTE

Prinzip:

In den zur Blutentnahme vorgesehenen Kanülen werden neben Citrat bestimmte Mengen geeigneter, sauer suspendierter Kollagenfibrillen vorgegeben. Zusammen mit einer kol-

lagenfreien Kontrollblutprobe wird das Blut durchmischt. Es kommt zur Reaktion der Plättchen mit den Fibrillen: Die Plättchen bleiben an den Fibrillen hängen und bilden Aggregate. Durch genormtes Zentrifugieren setzen sich die Fibrillen mit den Plättchen ab. Die Lichtdurchlässigkeit der Probe in Beziehung gesetzt zur Durchlässigkeit von plättchenreichem (90%) und plättchenfreiem Plasma (5%) gilt als Mass der Reaktion mit Kollagen.

Normalwerte: je nach Art des Kollagen

1y bzw. 3y : LD grösser 70%

2y bzw. 4y : LD grösser 80%

a) Vergleich mit der Adhäsionsbestimmung in vivo

Subaquale Blutungszeit

Die Patienten werden in 3 Kategorien eingeteilt:

Blutungszeit

grösser 8 min (34 Personen)

grösser 6 min, kleiner 8 min (24 Personen)

kleiner 6 min (5 Personen)

Es konnten keine Unterschiede in der Verteilung festgestellt werden. Lediglich die Mittelwerte differieren geringfügig:

	Sequestren	Citrat
≥ 8 min	16,2%	8,1%
< 8 u. > 6 min	15,7%	10,9%
≥ 6 min	11,4%	9,6%

5. Gegenüberstellung unserer Messwerte mit einer
Reihe anderer Labortests

Im folgenden sind eine Reihe von Laborwerten unseren Ergebnissen gegenübergestellt. Die Bestimmungen wurden im Labor Prof. MARX durchgeführt. Es wird versucht, Korrelationen zwischen diesen und unseren Werten nachzuweisen. Im einzelnen wird zum Vergleich herangezogen:

die subaquale Blutungszeit (normal kleiner 6 min)

Faktor-VIII- und Faktor-IX-Verminderung (normal grösser als 35%)

TEG (normal: r kleiner 13 min

k_1 kleiner 8 min

m_c grösser 90 mm)

Messung der Aggregation nach BORN (2,3)

Kurze Beschreibung der Methode:

Durch Zugabe von Aggregantien zu plättchenreichem Plasma, das aus Citratblut gewonnen wird, induziert man Plättchenaggregation, die dann durch Abfall der Extinktion photometrisch gemessen werden kann. Als Aggregantien finden ADP, Adrenalin, Kollagen und Ristocetin Verwendung. Ristocetin ist ein Antibiotikum, das eine Unterteilung der WILLEBRAND-Patienten in 2 Gruppen (aggregierend - nicht aggregierend [16]) zulässt. Diese Testserie wurde parallel zur unseren von Herrn Dr. SCHRAMM durchgeführt, dem ich für die Überlassung der Ergebnisse danke.

Kollagenzentrifugiertest nach R. MARX und F. SCHULTE

Prinzip:

In den zur Blutentnahme vorgesehenen Kanülen werden neben Citrat bestimmte Mengen geeigneter, sauer suspendierter Kollagenfibrillen vorgegeben. Zusammen mit einer kol-

lagenfreien Kontrollblutprobe wird das Blut durchmischt. Es kommt zur Reaktion der Plättchen mit den Fibrillen: Die Plättchen bleiben an den Fibrillen hängen und bilden Aggregate. Durch genormtes Zentrifugieren setzen sich die Fibrillen mit den Plättchen ab. Die Lichtdurchlässigkeit der Probe in Beziehung gesetzt zur Durchlässigkeit von plättchenreichem (90%) und plättchenfreiem Plasma (5%) gilt als Mass der Reaktion mit Kollagen.

Normalwerte: je nach Art des Kollagen

1y bzw. 3y : LD grösser 70%

2y bzw. 4y : LD grösser 80%

a) Vergleich mit der Adhäsionsbestimmung in vivo

Subaquale Blutungszeit

Die Patienten werden in 3 Kategorien eingeteilt:

Blutungszeit

grösser 8 min (34 Personen)

grösser 6 min, kleiner 8 min (24 Personen)

kleiner 6 min (5 Personen)

Es konnten keine Unterschiede in der Verteilung festgestellt werden. Lediglich die Mittelwerte differieren geringfügig:

	Sequestren	Citrat
≥ 8 min	16,2%	8,1%
< 8 u. > 6 min	15,7%	10,9%
≥ 6 min	11,4%	9,6%

Faktorenverminderung

Auch hier können keine Korrelationen festgestellt werden.

Die Mittelwerte:	Sequ	Ci
Faktor- III -Verminderung (14 P.)	15,6%	12,5%
Faktor- X -Verminderung (15 P.)	16,7%	9,1%
Faktoren nicht vermindert (26 bzw. 28 Pers.)	12,1%	8,9%

TEG (63 Personen)

Es finden sich keine Unterschiede in der Verteilung bei normalem (49) und pathologischem TEG, die Mittelwerte differieren kaum.

BORN-Test

Verglichen werden die Werte von 69 Personen.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse.

		Ristocetin		ADP		Kollagen		Adrenalin	
		normal	pathologisch	norm.	path.	norm.	path.	norm.	path.
Anzahl		25	44	35	13	50	19	62	7
Mittelwerte	Sequ	17,8	10,9	15	9,4	13,4	10,4		9,4
	Ci	13,9	8,3	10,5	6	10,6	7,1		6,6

Die Unterschiede sind bei Ristocetin am deutlichsten. Da ausserdem die normalen und pathologischen Werte in der Grössenordnung vergleichbar sind, wird der t-Test angewendet, um gegebenenfalls einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte nachzuweisen.

$$t_{\text{sequ}} = 2,9$$

$$t_{\text{ci}} = 2,35$$

Die Tabellenwerte für t bei ca. 60 Freiheitsgraden sind für $\alpha = 0,05$ 2,0, für ein α von 0,01 2,66.

Damit sind die Mittelwerte für Citrat mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, die für Sequestren mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % signifikant verschieden. Wie jedoch aus den Verteilungskurven (Abb. 44) bereits klar hervorgeht, lässt sich auch hier keine Aussage hinsichtlich eines Einzelwerts treffen.

Abb. 44

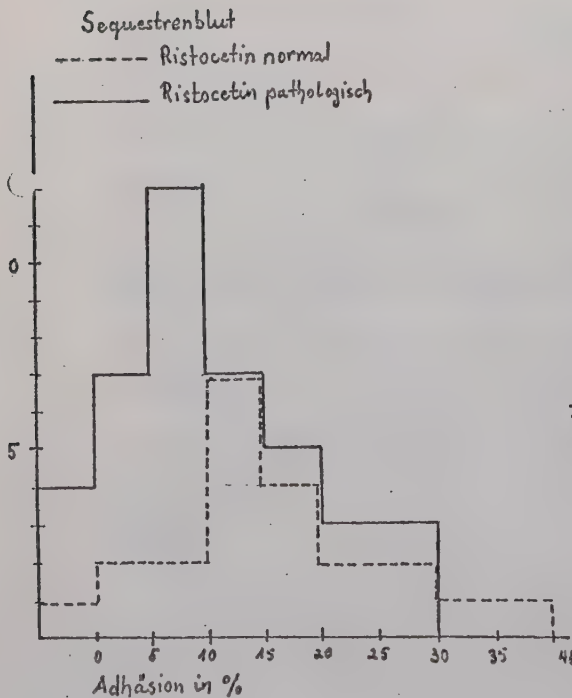
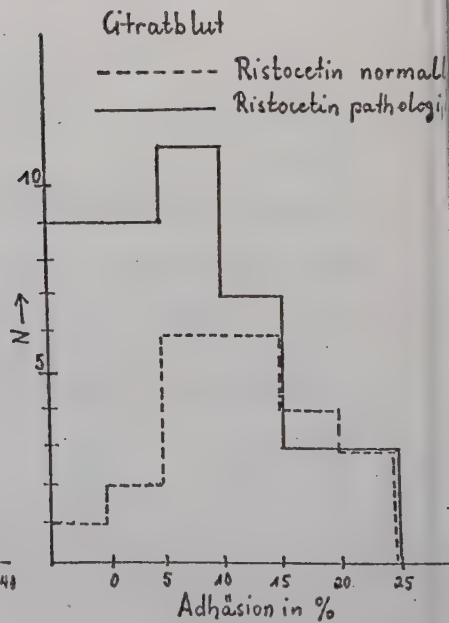


Abb. 45



Kollagen-Zentrifugiertest

Bei 43 Personen unseres Untersuchungsgutes war dieser Test durchgeführt. Von diesen zeigten 22 zumindest einen pathologischen Wert, 21 waren normal. Die Mittelwerte der Adhäsion unterschieden sich :

	Sequ	Ci	
Zentrifugiertest normal	16,2	10,2	in %
Zentrifugiertest pathologisch	8,7	5,4	in %

t-Test:

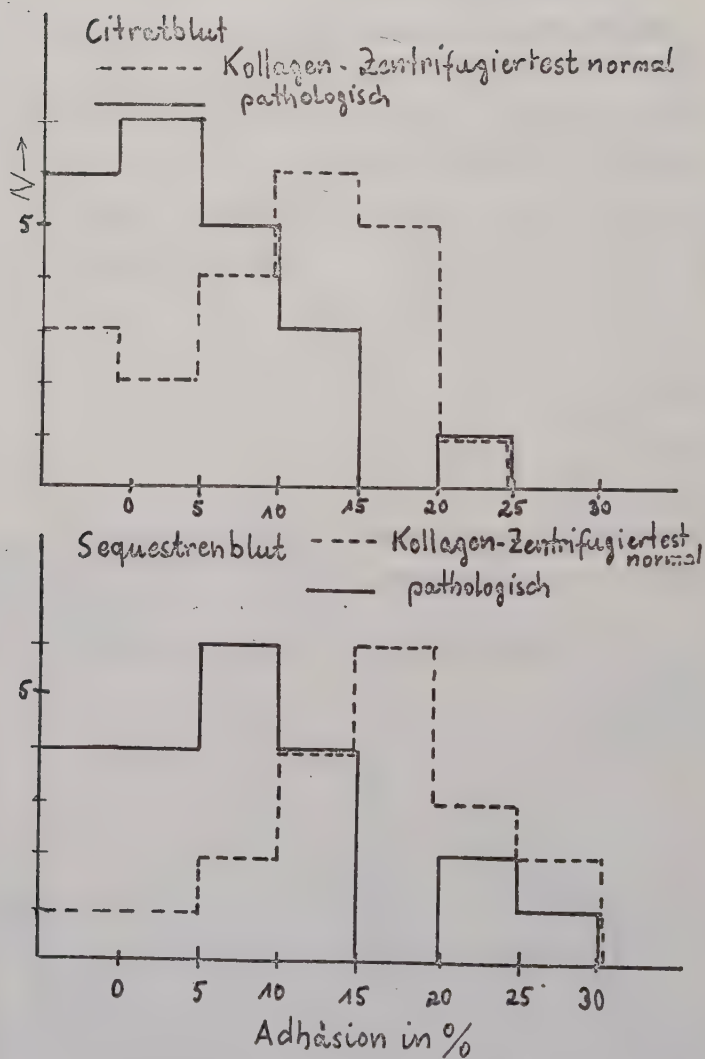
$$t_{\text{sequ}} = 2,88$$

$$t_{\text{ci}} = 2,23$$

Die Mittelwerte sind also signifikant verschieden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt für t_{sequ} 1%, für t_{ci} 5%.

Die Abb. 46 und 47 zeigen die Verteilungen, die sich stark überlappen.

Abb. 46 u. 47



b)Vergleich mit dem Aggregogramm nach B.ROVATTI

Bei den Patienten,deren Werte pathologisch ausfielen,werden wie in 5a) eine Reihe weiterer Laborwerte zusammengestellt.

Auswertung nach Methode 1:

Sicher pathologisch waren 6 Werte.Tabelle 11 fasst weitere Laborwerte zusammen.

	pathologisch	normal	nicht bestimmt
subaquale Blutungs- zeit	5	1	0
Faktor- VII - Verminderung	1	3	2
Faktor- IX -	0	3	3
Adhäsion in vivo	5	1	0
TEG	2	2	2
Kollagen-Zentrifu- giertest	4	0	2
Aggregation nach BORN mit			
Kollagen	5	1	0
Ristocetin	6	0	0

Auffallend ist die Übereinstimmung mit den Aggregationstests nach BORN,die mit Ristocetin in allen 6,mit Kollagen in 5 von 6 Fällen pathologisch ausfällt.Die subaquale Blutungszeit ist in 5 Fällen auf über 7 min verlängert.

21 Werte waren fraglich pathologisch. Die entsprechenden Werte zeigt Tabelle 12.

Laborwerte	pathologisch	normal	nicht bestimmt
subaquale Blutungszeit	19	1	1
Faktor- VIII -	5	13	3
Verminderung			
Faktor- IX -	7	10	4
Adhäsion in vivo (Sequ)	6	14	1
TEG	4	12	5
Kollagen-Zentrifugiertest	8	6	7
Kollagen	9	12	0
Aggregation nach BORN			
Ristocetin	14	7	0

Auffallende Häufung von pathologischen Werten lässt sich mit keiner Methode beobachten. Lediglich die subaquale Blutungszeit ist in den meisten Fällen stark erhöht: in insgesamt 16 Fällen auf über 7 min, in insgesamt 14 Fällen auf über 8 min, in 10 Fällen auf über 10 min, in 3 Fällen sogar auf über 15 min.

Bei der Auswertung durch Bildung der Produkte "Wertigkeit" x Anzahl der Aggregate und anschließender Addition waren 17 Fälle pathologisch. Hier ein Überblick über andere Laborwerte (Tabelle 13).

Tabelle 13

Laborwerte	pathologisch	normal	nicht bestimmt
subaquale Blutungszeit	15	1	1
davon grösser 8 min	10		
davon grösser 10 min	6		
Faktor- <u>VIII</u> -	4	8	5
Verminderung			
Faktor- <u>IX</u> -	3	9	5
Adhäsion in vivo(Sequ)	8	9	0
TEG	6	6	5
Kollagen-Zentrifugiertest	8	3	6
Kollagen	8	9	0
BORN-Test			
Ristocetin	13	4	0

Hinweise auf eine gewisse Häufung pathologischer Werte kann man aus dem Kollagen-Zentrifugiertest ableiten, bei dem die Häufigkeitsverteilung zwischen normalen und pathologischen Ergebnissen in unserem Untersuchungsgut sonst 1:1 beträgt, sowie dem BORN-Test mit Ristocetin (Verhältnis normale $\therefore$ pathologische Werte in unserem Untersuchungsgut sonst 1:2).

III. DISKUSSION

Wir fanden bei 41 Normalpersonen eine Adhäsion von 26,6%, der Bereich der doppelten Standardabweichung betrug 7 - 46%. BORCHGREVINK erhielt ein Mittel von 37%, eine Schwankungsbreite von 24 - 58%. Die Unterschiede könnten in der unterschiedlichen Technik begründet sein. Es erwies sich in unserer Modifikation als schwierig, die Wunde zu standardisieren. Zwar wurde auf möglichst konstante Grösse der Wunde und Gleichmässiges Hyperämisieren des Ohrläppchens geachtet, eine gleichmässig starke Blutung konnte jedoch nicht erzielt werden. Dafür sind wahrscheinlich anatomische Gegebenheiten bei den einzelnen Personen (gelegentliche Verletzung grösserer Gefässe, z.B. Arteriolen) und psychische Gründe (Angst, Kreislaufzentralisation) verantwortlich zu machen. Der wesentliche technische Unterschied zur Methode nach BORCHGREVINK besteht in der grösseren Tiefe der Wunde. Dadurch werden häufiger grössere Gefässe verletzt, das Blut tritt relativ schnell aus der Wunde, der Kontakt der Plättchen mit dem umgebenden Gewebe ist für eine nennenswerte Adhäsion z.T. zu kurz. Bereits BORCHGREVINK konnte nachweisen, dass mit zunehmender Tiefe der Wunde die Thrombozytenzahl im "Kapillarblut" sich der im Venenblut annähert (4). Auch die Tatsache, dass der 1. Tropfen, der relativ schnell aus der Wunde gepresst wird, geringere Adhäsion zeigt als der 3. und die folgenden Tropfen (II.A 1.b), muss in diesem Zusammenhang gesehen werden. Andererseits musste eine grössere Schnitttiefe gewählt werden, damit eine genügend grosse Wundoberfläche und eine ausreichende Blutung gewährleistet war.

Eine Abgrenzung von Werten normaler und verminderter Adhäsion gelingt mit unserer Methode nicht, da aus den oben genannten Gründen der Mittelwert (26,6%) und der kleinste Wert (3%) bei Normalpersonen zu nahe bei 0 liegen. Die Tatsache, dass die Mittelwerte einer Gruppe von Normalpersonen und einer Gruppe von Patienten signifikant verschieden sind, beweist, dass dieser Test Aussagen über grössere Kollektive erlaubt. Aussagen über einen Einzelwert lassen sich nicht treffen.

Ferner konnte gezeigt werden, dass die Plättchenzahlen im Sequestrenblut 3 - 5 % höher liegen als im Citratblut. Die völlige Bindung des Ca durch Sequestren, die auch geringe Adhäsion und Aggregation, die in Citratblut noch möglich sind, verhindert, kann als Ursache angesehen werden.

Bei der Messung der Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten nach ROVATTI kamen wir zu anderen Ergebnissen als der Autor. Aufgrund der Einfachheit des Tests mit den relativ grossen Fehlermöglichkeiten erscheint eine grössere Schwankungsbreite als die von ROVATTI angegebene wahrscheinlich. Die Untersuchungen von E. SCHWEIGHART (34), die ähnliche Ergebnisse wie wir erhielt, scheinen das zu bestätigen. Beide Vorschläge zur Auswertung sind brauchbar. Sie zeigen beide bei Patienten gelegentlich von der Norm abweichende Ergebnisse. Der Test ist trotz seiner Fehlermöglichkeiten und der grossen Schwankungsbreiten vor allem wegen seiner Einfachheit brauchbar.

Bei der von uns angewandten Art der Messung von Thrombozyten konnten Grössenunterschiede zwischen den Plättchen Normalen und einiger Patienten festgestellt werden. Inwieweit diese Unterschiede den Verhältnissen in vivo entsprechen, sei dahingestellt. Immerhin lassen 2 Personen mit mässiger Thrombopenie

auf dem Ausstrich deutlich grössere Plättchen erkennen, Die Zuverlässigkeit der Messwerte könnte noch dadurch verbessert werden, dass ein stärker als 100-fach vergrösserndes Objektiv Verwendung findet.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit werden 3 Methoden angewendet:

1. Messung der Adhäsion in vivo, modifiziert nach BORCHGRE-

VINK

Untersuchungen an 41 Normalpersonen zeigen die Streubreite der Methode. Die Werte sind normalverteilt. Eine Abgrenzung von normalen und pathologischen Einzelwerten erscheint wegen zu weiter Streuung der Normalwerte nicht möglich. Dagegen waren die Mittelwerte von 41 Normalpersonen und 69 Patienten mit Verdacht auf hämorrhagische Diathesen signifikant verschieden ($p = 0,01$). Personen, die im BORN-Test mit Kollagen und Ristocetin pathologische Aggregation zeigten, hatten im Mittel signifikant niedrigere Adhäsion ($p = 0,05$). Ähnliches gilt auch für den Kollagen-Zentrifugiertest.

2. Aggregogramm nach B. ROVATTI

Untersuchungen an 35 Normalpersonen zeigen die Streubreite dieser Methode. Die Werte sind normalverteilt. Es werden 2 Vorschläge zur Auswertung gemacht. Von 68 Patienten lassen 6 Personen nach Vorschlag 1 pathologische, 21 Personen fraglich pathologische Aggregation erkennen. Vorschlag 2 ergibt 17 pathologische Werte.

Bei Vergleich mit anderen Laborwerten lassen sich nur geringe Korrelationen mit dem Kollagen-Zentrifugiertest und dem BORN-Test herstellen.

3. Messung der Plättchengrösse auf gefärbten Ausstrichen

30 Normalwerte lassen den Normalbereich abgrenzen. Die Mittelwerte und die zu jedem Grössenbereich gehörenden Werte sind normalverteilt. 2 Methoden zur Auswertung werden vorgeschlagen. Mit beiden Methoden können vom Normalbereich abweichende Grössenverhältnisse festgestellt werden. Nach Methode 1 sind die Plättchen bei 2 Patienten kleiner als normal, bei 9 grösser. Die entsprechenden Ergebnisse zu Methode 2: zu klein 1, zu gross 8.

V.LITERATUR

1. Bernard J.-Soulier J.-P.

"Sur une nouvelle variete de dystrophie thrombozytaire-hemorrhagipare congenitale"

Semaine des hopitaux, 24, 217, 1948

2. Born G.V.R.-Hume M.

"Effects of the Number and Sizes of Platelet Aggregates on the Optical Density of Plasma"

Nature, 215, 1024, 1967

3. Born G.V.R.

"Quantitativ Investigation into Aggregation of Blood Platelets"

Journal of Physiology 162, 67, 1962

4. Borchgrevink Chr.

"A Method for Measuring Adhesivness in Vivo"

Acta Medica Scandinavica 168, 157, 1960

5. O'Brien J.R.

"Platelet-Adheiveness Tests in Uraemia"

Lancet, 258, 1058, 1967

6. Caen J.P.-Sultan Y.-Larrieu M.-J-

"A new Familian Platelet Disease"

Lancet 203, 1968

7.Cavalli-Sforza L.

"Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik"
Fischer, Stuttgart, 1969

8.Derlath S.

"Die direkte phasenoptische Thrombozyten- und Retikulo-
zytenzählung"
Ärztliche Forschung 11, 552, 1956

9.Fuchs G.

"Mathematik für Biologen und Mediziner"
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1969

10.Gross R.

"Hämorrhagische Diathesen" in "Klinik der Gegenwart"
Bd. 9, 177

11.Gross R.

"Ätiologie und Therapie des v.Willebrand-Jürgens-Syndroms"
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 92, 2190

12.Gröttum K.A. et al.

"Wiskott-Aldrich-Syndrom"
Journal of Haematology, 17, 373, 1969

13. Hardisty R.M.-Hutton R.A.

"Bleeding Tendency Associated With "New" Abnormality
of Platelet Behaviour"

Lancet, 983, 1967

14. Hirsh J.-Castelan D.J.-Loder P.B.

"Spontaneous Bruising Associated with a Defect in the
Interaction of Platelets with Connective Tissue"

Lancet, 18, 1967

15. Hiemeyer V.-Rasche H.-Diehl K.

"Hämorrhagische Diathesen"

Thieme, Stuttgart, 1972

16. Howard M.A.-Sawers R.J.-Firkin B.G.

"Ristocetin: A Mean of Differentiating v. Willebrand's
Disease into Two Groups"

Blood, 41, 687, 1973

17. Johnson Sh.A. (Hrgb.)

"The Circulating Platelet"

Academic Press, New York-London, 1971

18. Karpatkin S.

"Heterogeneity of Human Platelets"

The Journal of Clinical Investigation, 48, 1073, 1969

19.Larrieu M.J. et al.

"Congenital Bleeding Disorders with Long Bleeding Time
and Normal Platelet Count

II.Von Willebrand's Disease"

American Journal of Medicine 45, 354, 1968

20.Marx R.

"Hämostaseologie"

Habilitationsschrift, München 1953

21.Marx R.

"Der Trombozyt"

Lehmann's Verlag, München 1969

22.Marx R.

"Die Thrombozytenfunktion und ihre Bedeutung für den
Hämostasemechanismus"

Therapiewoche, 18, 2103, 1968

23.Marx R.

"Leitsymptom Hautblutung"

Münchener Medizinische Wochenschrift 33, 1537, 1960

24.Marx R.

"Hämorrhagische Diathesen" aus

"Handlexikon der Medizinischen Praxis"

Stuttgart-Wien-Basel

25.Marx R.-Jean G.

"Zur Pathogenese der v.Willebrand-Jürgens-Syndrome"

Klinische Wochenschrift 42,491,1964

26.Marx R.-Murr H.

"Zur Überwachung der ASS-Therapie mit einen einfachen
Test"

Sonderdruck aus:"Herzinfarkt und Blutgerinnung"

Stuttgart,1972

27.Marx R.-Schulte F.

"Über einen klinischen Schnelltest zur Erfassung von
hereditären und erworbenen Thrombopathien"

Blut 24,137,1972

28.Müller-Eckardt Chr.

"Das v.Willebrand-Jürgens-Syndrom"

in Begemann,"Klinische Hämatologie"

Thieme,Stuttgart,1970

29.Murr H.

"Studien über Plättchenadhäsion und Plättchenausbrei-
tung unter besonderer Berücksichtigung von Nephropathien"

Dissertation,München 1968

30. Perlick E.-Bergmann A.

"Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis"

VEB Thieme Leipzig 1971

31. Pfeleiderer Th.

"Ursache und Bedeutung einer kurzfristigen Änderung
der Thrombozytenzahl im peripheren Blut"

Therapiewoche 47,2109,1968

32. Remde W.

"Thrombozytär bedingte hämorrhagische Diathesen"

Med. 38,1749,1959

33. Rovatti B.-Graziadei P.

"Semplice Metodo per Valutare l'Agglutinabilità delle
Piastrine"

Bollettino della Società Italiana di Biologica Sperimen-
tale 24,527,1948

34. Schweighart E.

"Studien über Thrombozytenagglutination und Thrombozy-
tenagglutinationstendenz"

Dissertation, München 1957

35. Stavem P.

"The Influence of the Depth of the Cut on Bleeding Time"

Acta Medica Scandinavica 182,389,1967

36. Wassmuth D.R. et al.

"May-Hegglin Anomaly"

Journal of American Med.Ass. 183, 737, 1963

37. Weiss H.-Rogers J.

"Thrombocytopathia Due to Abnormalities in Platelet
Release Reaction"

Blood 39, 187, 1972

38. Weiss H.

"V. Willebrand's Disease-Diagnostic Criteria"

Blood 32, 668, 1968

39. Weissbach G. et al.

"Die Thrombozyten der Hämophilen"

Folia haematologica 100, 131, 1973

Die Arbeit wurde experimentell vom Juli 1973 bis Oktober 1974 im hämostaseologischen Labor der I.Medizinischen Klinik der Universität München durchgeführt.

Herrn Prof.R.Marx danke ich für die Stellung des Themas und seine immer freundliche Beratung.Zu Dank verpflichtet bin ich auch allen Mitarbeitern des Labors,vor allem Fr.Meissner,Frl.Dr.Murr und H.Dr.Schramm für ihre hilfsbereite Unterstützung.

Lebenslauf

Am 19.1.1950 wurde ich, Helmut Schiele als Sohn des Bundesbahnbeamten Johann Schiele und seiner Ehefrau Therese, geb. Brandl, in Adelschlag, Kreis Eichstätt, geboren.

In Gaimersheim, Kreis Eichstätt, besuchte ich vier Jahre lang die Volksschule. Im Herbst 1960 trat ich in das Reuchlin-Gymnasium Ingolstadt ein. 1969 erwarb ich dort am humanistischen Zweig das Reifezeugnis.

Mein Medizinstudium begann ich im WS 1969/70 in München. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Sommer 1970, die ärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1972. Den klinischen Studienabschnitt möchte ich im Herbst 1975 mit dem Staatsexamen beenden.

